THESES

PRESENTEES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-PHILIPPE DEVISSAGUET

1re THESE - "Nouveaux dérivés de la conanine et transpositions de la conessine en milieu acide."

2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE
"Absorption dichroïque circulaire à basse température."

SOUTENUES LE 14 AVRIL 1967 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN.

MM. JULIA ..... *Président*

FETIZON
JANOT ..... *Examinateurs*
GOUTAREL

THESES

PRESENTEES

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN-PHILIPPE DEVISSAGUET

1re THESE - "Nouveaux dérivés de la conanine et transpositions de la conessine en milieu acide."

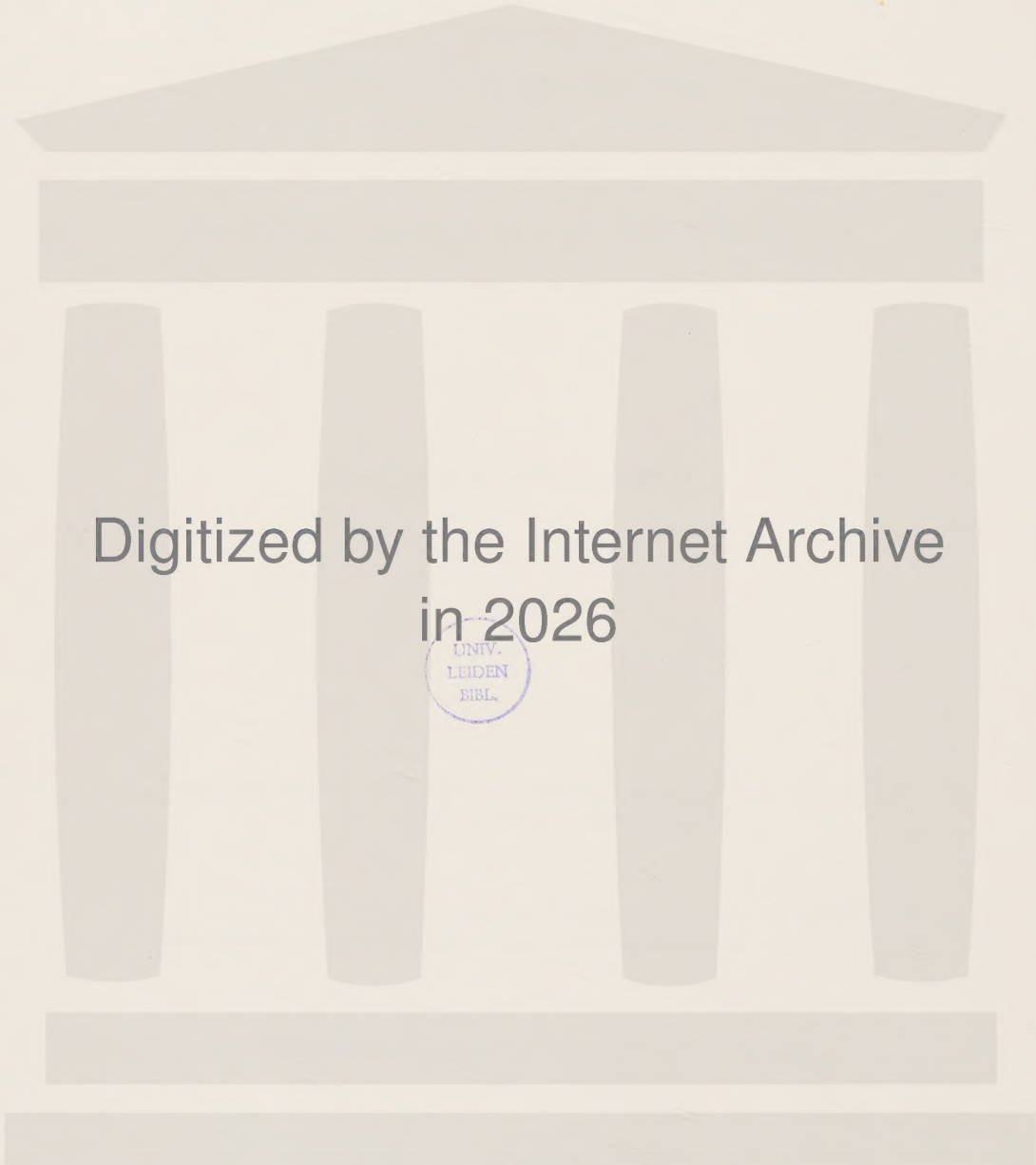
2e THESE - PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE
"Absorption dichroïque circulaire à basse température."

SOUTENUES LE 14 AVRIL 1967 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN.

MM. JULIA ..... *Président*

FETIZON
JANOT ..... *Examinateurs*
GOUTAREL

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41544317_0034

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

Doyen... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

BRELOT.....	T	Analyse supérieure
PRENANT.....	T	Anatomie et histologie comparée
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST.....	T	Chimie organique
WYART.....	T	Minéralographie
TEISSIER.....	T	Zoologie
MANGENOT.....	T	Biologie végé (Orsay)
AUGER.....	T	Physique quantique et relativité
MONNIER.....	T	Physiologie générale
PIVETEAU.....	T	Paléontologie
ROCARD.....	T	Physique ENS
CARTAN.....	T	Mathématiques ENS
LAFITTE.....	T	Chimie générale
N.....	T	Géométrie supérieure
COULOMB.....	T	Physique du globe
Mle COUSIN.....	T	Biologie animale SPCN
CHRETIEN.....	T	Chimie minérale
BOCQUET.....	T	Zoologie
KASTLER.....	T	Physique ENS
EPHRUSSI.....	T	Génétique
RIVIERE.....	T	Géologie SPCN & sédiment (Orsay)
GAUTHERET....	T	Biologie végétale PCB
LUCAS R.....	T	Recherches physiques
THOMAS A.....	T	Biologie cellulaire
ARNULF.....	T	Optique appliquée
MORAND	T	Physique enseignement
SOLEILLET.....	T	Physique PCB
FORTIER.....	T	Mécanique exp. des fluides
DRACH.....	T	Zoologie
QUENEY.....	T	Météo & dynamique atmos
GALLIEN.....	T	Embryologie
EICHORN.....	T	Botanique
DE CUGNAC	T	Biologie végétale SPCN
Mle CAUCHOIS..	T	Chimie physique
THELLIER.....	T	Physique du globe
L'HERITIER	T	Biologie générale Orsay
GRIVET.....	T	Radioélectricité Orsay
PONCIN.....	T	Mécanique générale
DU BREUIL.....	T	Arith & Théorie des nombres
QUELET.....	T	Chimie organique
CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER..	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER....	T	Micropaléontologie
JUNG.....	T	Géologie
TRILLAT.....	T	Microscopie et diffrac-élec
WIEMANN.....	T	Chimie organ. & structurale
JACQUINOT....	T	Spectrocospie et physique céleste (Orsay)
VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES..	T	Théorie physique
AMIEL.....	T	Chimie générale
HOCART.....	T	Minérall & cristal
J. P. MATHIEU.	T	Physique optique
COUTEAUX....	T	Cytologie
MAY.....	T	Zoologie
CHOQUET.....	T	Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN....	T	Biologie végétale marine
GUINIER.....	T	Physique des solides (Orsay)
JOST.....	T	Physiologie comparée
FORTET.....	T	Calcul des probabilité et physique mathématiques
SCHWARTZ....	T	Calcul dif & Intégral
CHOUARD.....	T	Physiologie végétale
MALAVARD....	T	Aviation (technique aéron.)
NORMANT.....	T	Synthèse organique
BENARD.....	T	Chimie minérale
BUVAT.....	T	Botanique ENS
DUGUE.....	T	Statistique mathématiques
SOULAIRAC....	T	Psychophysiologie
ULRICH	T	Physiologie végé. Appli.
MARECHAL.....	T	Optique théo. & appliquée
KIRRMANN.....	T	Théories chimiques
CHADEFAUD...	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physio de la nutrition
LELONG.....	T	Appli de l'ana. à la géométrie
DEVILLERS....	T	Anatomie & histo comparées
EHRESMANN...	T	Topologie algébrique
FRANCON.....	T	Physique SPCN
GLANGEAUD...	T	Géogra. phys. & géol.
DODEMENT....	T	Mathématiques MGP
PISOT.....	T	Technique math de la physique
ROCH.....	T	Géologie
SCHATZMANN.	T	Astrophysique
TERMIER.....	T	Géologie générale
ZAMANSKY....	T	Mathématiques générale
LENNUIER.....	T	Physique MGP
RIZET.....	T	Génétique Orsay
ROUTHIER.....	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER.....	T	Mathématiques MPC
SOUCHAY.....	T	Chimie générale
AIGRAIN.....	T	Electro,techn.géné.
BRUSSET.....	T	Chimie systématique
M. LEVY.....	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX....	T	Chimie biologique
Mme HUREL PY	T	Biologie végétale PCB
PANNETIER...	T	Chimie générale
BRUN.....	T	Mécanique des fluides I
LEDERER.....	T	Chimie biologique (Orsay)
Mme DUBREIL.	T	Mathématiques (agréga)
Mme LELONG..	T	Math II ENS
BELLAIR.....	T	Géologie SPCN
COTTE.....	T	Physique électricité
DUBOIS J. E....	T	Chimie organique
LAMOTTE.....	T	Zoologie ENS
MICHEL A.....	T	Chimie minérale Orsay
OLMER	T	Energétique générale
ROUAULT.....	T	Electricité (Orsay)
GAUTHIER.....	T	Mecanique appliquée
BARCHEWITZ..	T	Chimie physique
BROSSEL.....	T	Physique atomique
BUSER	T	Physiologie comparée
CAMUS.....	T	Physio. végé.
CASTAING.....	T	Physique II thermo (Orsay)
CURIEN	T	Minéralo & cristal
MOYSE	T	Physio. végé. (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON.....	T	Evolution des êtres organisés
POSSOMPES...	T	Zoologie
PULLMANN....	T	Chimie quantique
TEILLAC.....	T	Physique nuc. et radioactiv. (Orsay)
TONNELAT....	T	Bio physico chim (Orsay)
VILLE.....	T	Econométrie
WILLEMART...	T	Chimie PCB
DODE	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN....	T	Recherches physiques
GUINOCHET....	T	Biolo végé SPCN (Orsay)
ROLLET.....	T	Chimie minérale
Mle JOSIEN....	T	Chimie SPCN
CHEVALLEY...	T	Géométrie algébrique et théorie des groupe
ARNOULT.....	T	Electronique Orsay
CHAPELLE....	T	Physique I (Orsay)
DELANGE.....	T	Mathématiques I (Orsay)
DENY.....	T	Mathé. géné. (Orsay)
GERMAIN.....	T	Mécanique théorique des fluides
LUCAS	T	Géologie
ALLARD.....	T	Chimie physique
BERTHELOT...	T	Physique des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD.....	T	Météor et physique de l'atmosphère
Mme ALBE FESSARD	T	Psycho physio
FRIEDEL.....	T	Physique des solides (Orsay)
M. JULIA.....	T	Etudes des moléculaires complexes
LENDER.....	T	Biologie animal SPCN Orsay
MAGAT.....	T	Physico chimie des radio éléments
Melle QUINTIN..	T	Electrochimie
MONOD.....	T	Chimie du métabolisme
BENOIT.....	T	Physio animale Orsay
DE POSEEL....	T	Analyse numérique
CHARLOT.....	T	Chimie analytique
LEMEE.....	T	Ecologie végétale Orsay
GUERIN	T	Chimie MPC Orsay
CHATELET.....	T	Chimie PCB
JEAN.....	T	Physio nucléaire Orsay
MATTLER.....	T	Physique SPCN
BERGERARD....	T	Zoologie Orsay
BERTEIN.....	T	Electronique Orsay
BOUISSIERES...	T	Radiochimie
Mme COUTURE	T	Thermo et méca physique
ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
FRANC.....	T	Biologie animale PCB
SCHNELL.....		Botanique tropicale
STLKOWSKI.....	T	Physiologie végétale
ACHER.....	T	Chimie biologiques
BAUDOIN.....	T	Biologie animale PCB
BEAUMONT.....		Biologie animale SPCN
BLAMONT.....		Géophysique ionosphère
BOUREAU.....	T	Botanique
CURIE D.....		Physique MGP
DURAND DELGA	T	Géologie
FREON.....	T	Chimie organique Orsay
HELLER.....	T	Physiologie végétale
TORTRAT.....	T	Calcul des probabilités
CAILLEUX.....	T	Géologie SPCN
MAGNAN.....		Physique électricité
DAUDEL.....	T	Mécanique ondulatoire appli à la chimie théo & à la phy nucléaire.
Mle FOURCROY.		Biologie végétale SPCN

Mme CHOQUET BRUHAT		Mécanique analytique et méca céleste
Mle VEIL	T	Physiologie générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Méca phys & experimentale
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T	Physique PCB (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Math I (Orsay)
MAZET	T	Méca géné (Orsay)
CAIRE		Géogra physique et géo dynamique
COMOLET	T	Méca des fluides
CORABOEUF	T	Physio animale (Orsay)
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère
GORENFLOT		Botanique II (Orsay)
HOUILLON		Biologie animale PCB
JULLIEN J.		CHIMIE SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T	Technique mathé de la phys. (Orsay)
OLIVIER		Antrophologie
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T	Physique ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay)
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T	Math ENS féminines
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay)
THIRY	T	Méca céleste
ABELES		Physique SPCN
AMAT	T	Physique PCB
AUBOIN	T	Géologie
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS		Biologie marine Villefranche/mer
BRUHAT	T	Math MPC
BRUNN	T	Géologie historique Orsay
CHABRAL	T	Physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T	Math propé
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay)
FURON	T	Géologie SPCN
Mme GANS	T	Génétique
GENEVES		Biologie végétale PCB
GUILBERT		Physique CUS Orléans
HUPE	T	Pétrographie
HOLLANDE	T	Bio. géné.
LIONS	T	Analyse numérique
HAITTE	T	Chimie PCB
MEYER		Physique propé
NICOLAS		Géologie appliquée
PANIGEL		Biologie générale
RAVIER		Pétrographie
ROSEAU	T	Méca théorique des fluides
ROUBINE		Electronique
SILBER	T	Chimie PCB
UEBERSFELD	T	Electronique
YVON	T	Théories physiques
HERVE	T	Mathématiques
NERON	T	Math MPC (Orsay)
Mme PECKER WIMEL	T	Astrophysique
BALKANSKY		Physique MPC
LE CORRE	T	Electricité
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay)
GOURDIN	T	Physique théorique (Orsay) des hautes énergies
LEHMANN	T	Phys exp des hautes énergies
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale PCB
BARRAUD		Physiol. cellulaire
LIORET		Physiologie végé Orsay
DARS		Géologie structurale & géol. appli.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation)
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
BLAQUIERE		Electronique (Orsay)
ARNOUS	T	Physique théorique
TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
MALL	T	Math propé (Orsay)
GAUDEMAR		Chimie propé
PEREZ Y JORBA		Physique Exp des Hautes énergies (Orsay)
DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay)
BROUSSE	T	Mécanique théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Math MPC
MOREL Pierre		Physique MPC
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie MPC
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique CPEM
RIO		Chimie CPEM
JAUZEIN		Géologie ENS
PREVOST Geor		BV CPEM
FAVARD P.		BA CPEM
VILKAS		Chimie CPEM
Mle PICINI		Chimie CPEM
LEQUEUX		Astronomie
COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
TAVERNIER		Physique CPEM
Mme ROIZEN		" "
DURAND M.		BA SPCN
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA CPEM
BROUSSE		Géologie Orsay
CAGNIAC		Physique agrégation Orsay
LEBERRE		Zoologie (Orsay)
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay)
de GENNES		Physique des solides (Orsay)
RIOU		Physique nuclé exp Orsay
CLAUSER		Chimie biol. Orsay
CHEVALIER		Physio animale Orsay
JANCOVICI		Physique atomique Orsay
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire Orsay
FETIZON		Chimie propé Orsay
CERF		Mathématiques Orsay

Secrétaire général..... R. POULAIN

A Monsieur MARC JULIA
Professeur à la Faculté des Sciences de Paris

qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur MAURICE-MARIE JANOT
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A Monsieur MARCEL FETIZON
Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

A Monsieur ROBERT GOUTAREL
Directeur Scientifique au Centre National de la
Recherche Scientifique

qui ont accepté de juger ce travail

EN HOMMAGE DE RESPECTUEUSE GRATITUDE

A Monsieur MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Institut

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous a
prodigué tant de marques d'intérêt et de bienveillance

EN HOMMAGE DE PROFONDE RECONNAISSANCE ET DE RESPECTUEUX ATTACHEMENT

A Monsieur ROBERT GOUTAREL

Directeur Scientifique
au Centre National de la Recherche Scientifique

qui nous a confié le sujet de cette thèse et en a guidé la réalisation en ne cessant de nous faire profiter de sa grande expérience et son amicale compréhension.

EN HOMMAGE DE SINCERE ATTACHEMENT ET D'AFFECTUEUSE GRATITUDE

A Monsieur QUI KHUONG-HUU

Maître de Recherche
au Centre National de la Recherche Scientifique

qui a dirigé ce travail en nous faisant profiter de son expérience et de son sens chimique et a su nous communiquer son enthousiasme.

EN TEMOIGNAGE DE SINCERE AMITIE ET DE PROFONDE RECONNAISSANCE

A Monsieur FRANCOIS-XAVIER JARREAU

Chargé de Recherche
au Centre National de la Recherche Scientifique

qui nous a fait bénéficier de son esprit de rigueur
scientifique et de son aide constante et amicale
au cours de ce travail.

EN TEMOIGNAGE DE PROFONDE AMITIE ET DE SINCERE GRATITUDE

A MES PARENTS

A MA FEMME
A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

EN TEMOIGNAGE DE RECONNAISSANCE ET DE PROFONDE AFFECTION

AVANT - PROPOS

" La Chimie organique doit à l'étude des composés définis d'origine naturelle ses fondements, elle lui doit aussi son développement jusqu'à la vulgarisation de la synthèse. "

M.-M. JANOT (1)

L'étude des alcaloïdes est un domaine qui, de tous temps, a retenu l'attention du pharmacien. La richesse et la variété de ces principes actifs, poisons ou médicaments, rendent leur étude attachante et intéressante entre toutes. L'importante famille botanique des *APOCYNACEES* occupe, à cet égard, une position privilégiée, aussi Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et Monsieur R. GOUTAREL, spécialisés depuis longtemps dans l'étude des alcaloïdes, ont orienté l'activité du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris vers l'étude chimique des plantes de cette famille.

L'impulsion donnée à ces travaux par Monsieur R. GOUTAREL a permis d'obtenir d'importants résultats : tout d'abord dans l'étude des plantes à alcaloïdes indoliques et, depuis la découverte de la **funtumine** par Monsieur Q. KHUONG-HUU (2), dans celle des plantes à alcaloïdes stéroïdiques.

Deux équipes de chercheurs poursuivent parallèlement ces travaux à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette sous la direction de Monsieur le Professeur J. LE MEN et de Monsieur R. GOUTAREL Directeur Scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique.

Dans le cadre de l'investigation systématique des espèces de la famille des *APOCYNACEES*, MM. M.-M. JANOT & R. GOUTAREL nous firent l'honneur de nous confier, sous la direction de MM. KHUONG-HU Maître de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique, et F. X. JARREAU, Chargé de Recherche, l'étude chimique des alcaloïdes extraits des écorces de tronc d'*Holarrhena floribunda*, DUR. & SCHINZ. L'étude plus particulière de l'un d'entre eux, l'**holaline**, nous a conduit à déterminer les structures d'isomères de la **conessine** : l'**isoconessine** et la **néoconessine**, et à approfondir, simultanément, les mécanismes de transposition en milieu acide de cet alcaloïde.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail est le suivant :

Avant-Propos : 1

Partie Théorique : 5

CHAPITRE I Introduction :

- Généralités sur le genre *HOLARRHENA* 5
- Généralités sur les alcaloïdes stéroïdiques du genre 9

CHAPITRE II Extraction et isolement des alcaloïdes des écorces de tronc d' *Holarrhena floribunda*, DUR. & SCHINZ. 11

CHAPITRE III Détermination des structures des nouveaux alcaloïdes 15

- Holarrhéline 15
- Holadiénine 16
- Holaromine 19
- Holaline 23

CHAPITRE IV Synthèse stéréospécifique des diméthylamino-3β conane ol-5α et ol-5β 25

- Stéréochimie de la dihydrodihydroxyconessine 25
- Synthèse d'époxydes 5,6 dans la série du conane 28
- Action de l'aluminohydrure de lithium sur ces époxydes 31

CHAPITRE V Action du complexe étherate de trifluorure de bore sur les diméthylamino-3β époxy-5α,6α (et époxy-5β,6β) conane 37

CHAPITRE VI Transposition en milieu acide de la conessine 49

- Isoconessine a) Structure plane 51
  b) Synthèse de l'alloconessine (transposition de WESTPHALEN) 60
  c) Transposition de l'alloconessine en isoconessine, stéréochimie de l'isoconessine. 66

- Néoconessine a) Structure plane 69
  b) Isolement de la novoconessine, structure plane 77
  c) Synthèse photochimique des dérivés de type abeo-1(10 → 5) conanène-8(9), stéréochimie de la néoconessine et de la novoconessine 78

- Interprétation des résultats 85

Partie expérimentale 91

Conclusion 169

Bibliographie 171

Nous ne saurions commencer cet exposé sans remercier :

Mlle. M. Païs à qui ce travail doit beaucoup : qu'elle trouve ici l'expression de notre amitié et de notre reconnaissance.

Mr. Roques, Directeur des Laboratoires Roques, qui nous a aimablement procuré la matière première nécessaire à ce travail.

Mlle. B. Tchoubar et le Professeur D. Arigoni pour leurs cr itiques constructives et leur aide précieuse dans l'étude des mécanismes de réaction.

Le Professeur G. Snatzke pour l'exécution et l'interprétation des courbes d'absorption dichroïque circulaire à basse température.

Le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis la réalisation matérielle de ce travail.

Le Professeur J. Le Men qui a accepté de nous parrainer auprès de cet organisme.

Les Services de Spectrométrie de masse, de Spectrométrie infra-rouge et d'absorption dichroïque circulaire, de Microanalyse, de Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et plus particulièrement Mme. Alais, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Il nous est également agréable d'exprimer nos remerciements à tous les membres du Service du Professeur M-M Janot à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et des Laboratoires de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris.

MM. A. Le Hir, Professeur, et J. Poisson, Maître de Conférence.

MM. A. Cave, M. Robba, F. Puisieux, M. Plat, et J. Levy, Maîtres de Conférence
MM. X. Lusinchi, P. Potier, Maîtres de Recherche

Mmes et Mlle F. Khuong-huu-Laine Chargée de Recherche, M. Choix, Chef de travaux, M. Plat, Maître de Conférence

Mmes et Melles Th. Barreau, A.M. Bui, M. Colin, C. Conreur, J. Garnier-Gosset, F. Havard, D. Herlem-Gaulier, A. Husson, C. Kan, M. Lemaitre, M.J. Magdeleine, C. Miet, A. Milliet, L. Olivier.

M. M. J. P. Alazard, L. Baudat, R. Beugelmans, N. G. Bisset, Ad. Cave, H. P. Husson, M. Koch, M. Leboeuf, P. Longevialle, J. Marchand, P. Milliet, X. Monseur, J. Parello, A. Picot, J. L. Pousset, G. Ratle, G. Roblot, M. B. Roques, Th. Sevenet,

et plus particulièrement nos camarades de Laboratoire F. Frappier, C. Monneret, J. Yassi.

Monsieur le Doyen G. Valette, et M. Le Professeur G. Douris qui furent nos maîtres d'internat.
MM. J. Savel et P. Georges, Maîtres de Conférences
et tous nos camarades d'Internat.

M. M. Bonnin, notre Maître de stage.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

GENERALITES SUR LE GENRE *HOLARRHENA*

RAPPEL BOTANIQUE

Il est classique, depuis les travaux du taxonomiste M. PICHON (3), de diviser la famille des *APOCYNACEES* en trois sous-familles : *CERBEROIDEES - ECHITOIDEES - PLUMIEROIDEES.* Cette classification est d'ailleurs celle retenue par M.G. BISSET (4) dans son ouvrage " *The occurence of alkaloïds in the Apocynaceae* ".

Le genre *Holarrhena*, créé en 1809 par le botaniste R. BROWN (5), appartient à la sous-tribu des *HOLARRHENINEES*, tribu des *ALSTONIEES.* Mais, alors que la plupart des plantes à alcaloïdes stéroïdiques appartiennent à la sous-famille des *ECHITOIDEES,* c'est à une sous-famille particulièrement riche en plantes à alcaloïdes indoliques, celle des *PLUMIEROIDEES,* qu'appartient le genre *Holarrhena.*

Ce genre comprend plusieurs espèces originaires d'Afrique tropicale ou d'Asie :

- La section *Euholarrhena,* caractérisée par un calice aux lobes glanduleux, groupe cinq espèces : *H. antidysenterica,* WALL , *H. febrifuga,* KL. , *H. angustata,* PIERRE, *H. mitis*, R. BR., *H. congolensis,* STAPF.
- La section *Alepis,* lobes du calice non glanduleux, n'est représentée que par une seule espèce : *H. africana ou floribunda,* DUR. & SCHINZ.

Dans sa thèse de Doctorat en Pharmacie, Melle A. SCHMIT (6) fait une étude très détaillée de l'*Holarrhena floribunda,* et, à la suite des observations de CHEVALIER (7) concernant les micro-mutations d'origine climatique de cette espèce, distingue trois types :

- grand arbre à fût droit des galeries forestières,
- arbre noueux et contourné des collines et plateaux,
- buissons et rejets de souches.

Les feuilles sont ovales, entières, à nervure très saillante ; les fleurs sont blanches, odorantes, petites et groupées en corymbes terminaux et axilaires ; les sépales sont velus ; les pétales, soudés en tube, s'évasent en cinq lobes ; les fruits sont composés de deux follicules accouplés, légèrement incurvés, pouvant mesurer jusqu'à cinquante centimètres ; les graines sont fusiformes, aplaties et surmontées d'une aigrette de poils fauves.

RAPPEL CHIMIQUE

- Section *Eubolarrhena*

  * *H. antidysenterica*

    L'écorce de tronc de cette *APOCYNACEE* est connue depuis fort longtemps aux Indes sous le nom de "Kurchi" pour ses propriétés antidysentériques. Elle a fait l'objet des travaux les plus importants : en effet après Haines (8) qui, le premier, isola la **conessine 30** de nombreux chimistes s'attachèrent à l'étude chimique des écorces et des graines de cette plante. Parmi les principaux citons les travaux de S. Siddiqui (9), A. Bertho (10), R.D. Haworth (11), R. Tschesche (12), F. Sorm L. Labler & V. Cerny (13). L'historique détaillé en est rapporté par R. Goutarel (1).

    Des feuilles, P. Longevialle (14) a séparé six alcaloïdes nouveaux.

  * Des autres espèces, *H. congolensis* (15), *H. febrifuga* (16), *H. mitis* (17), **l'holarrhénine 33, la conessine** et quelques uns de ses dérivés N-déméthylés ont été isolés, ainsi qu'un nouvel alcaloïde **l'holafébrine 1** (16 b).

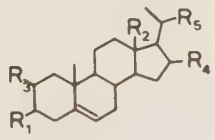
    On trouvera dans le tableau I la liste des alcaloïdes issus des *Holarrhena*.

- Section *Alepis*

Quelques-uns des alcaloïdes présents dans le "Kurchi" ont été caractérisés qualitativement par R. Paris (18) dans les écorces de tronc de l'*H. floribunda* Dur.& Schinz mais, à part la **conessine**, aucune entité chimique ne fut isolée. Les premiers travaux sont pourtant fort anciens puisque, dès 1878, Faust & Habich (19) en retirèrent un alcaloïde dont l'étude physiologique fut confiée à Keidel (19) et la purification réalisée par Polstorff & Schirmer (20) qui l'identifièrent à la **conessine**. Ulrici (21) puis Giemsa & Halberkann (22), Henry & Brown (23), Kanga enfin (24), confirmèrent ce résultat.

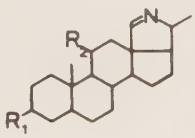
Melle A. Schmit reprit en 1950 les travaux de Paris et caractérisa, toujours qualitativement : l'**isoconessimine 29** ; la **conessimine 27** ; la **conkurchine 22** ; l'**holarrhénine 33** ; l'**holarrhimine 18** ; elle montra de plus que la proportion de **conessine** atteignait 50 % des bases totales, au lieu de 25 % dans le "Kurchi" (6)

En 1958, Rostock & Seebeck (15 d) mirent au point une méthode originale d'extraction qui leur permit d'isoler et d'établir la structure de deux alcaloïdes - esters nouveaux : l'**holafrine 34**, et l'**holarrhétine 35**.



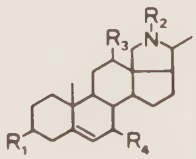
DERIVES DU PREGNENE-5

	N°	Origine	*Référence*	R1	R2	R3	R4	R5
holafébrine	1	B	*16b*	βOH	CH_3	H	H	αNH2
holamine	2	E	*25*	αNH2	CH_3	H	H	O
holaphyllamine	3	E	*25*	βNH2	CH_3	H	H	O
holaphylline	4	E	*25*	βNHCH3	CH_3	H	H	O
holaphyllamidine	5	E	*26*	βNH2	CH_3	H	H	αOH
holaphyllidine	6	E	*26*	βNHCH3	CH_3	H	H	αOH
irehdiamine A	7	*	*32c*	βNH2	CH_3	H	H	αNH2
irehdiamine B (kurchamine)	8	A	*12c, 13d*	βNHCH3	CH_3	H	H	αNH2
kurchessine	9	A	*12c, 13d*	βN(CH3)2	CH_3	H	H	αN(CH3)2
"3-*épi* hétéroconessine"	10	A	*12c, 13d*	αN(CH3)2	CH_3	H	H	αN(CH3)2
holadysine	11	A'	*14*	αNHCH3	CH_3	H	O	H
holadysamine	12	A'	*14*	αNHCH3	CH_3	H	Δ-16(17)	αOH
kurchiphyllamine	13	A'	*14*	βNHCH3	CH_3	αOH	O	H
kurchiphylline	14	A'	*14*	βN(CH3)2	CH_3	αOH	O	H
kurchiline	15	A'	*14*	βN(CH3)2	CH_3	αOH	H	O
kurchamine	16	A'	*14*	βN(CH3)2	CH_3	αOH	αOH	Δ-17(20)
holarrhidine	17	A	*12*	αNH2	CH_2OH	H	H	αNH2
holarrhimine	18	A	*9a, b*	βNH2	CH_2OH	H	H	αNH2
mono-méthylholarrhimine I	19	A	*12c, 13b*	βNH2	CH_2OH	H	H	αNHCH3
mono-méthylholarrhimine II	20	A	*12c, 13b*	βNHCH3	CH_2OH	H	H	αNH2
tétra-méthylholarrhimine	21	A	*12c*	βN(CH3)2	CH_2OH	H	H	αN(CH3)2



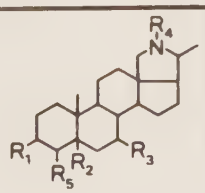
DERIVES DU CONANENE-18(N)

	N°	Origine	*Référence*	R1	R2	Δ
conkurchine	22	A	*10a, b*	βNH2	H	5(6)
conessidine	23	A	*10a, c*	βNHCH3	H	5(6)
holonamine	24	A	*12f, g*	O	αOH	1(2), 4(5)



DERIVES DU CONANENE-5

	N°	Origine	*Référence*	R1	R2	R3	R4
conarrhimine	25	A	*9d, 16a*	βNH2	H	H	H
conimine	26	A	*9c, 16a*	βNHCH3	H	H	H
conessimine	27	A	*9a, b, 16a*	βN(CH3)2	H	H	H
conamine	28	A	*9d, 16a*	βNH2	CH_3	H	H
isoconessimine	29	A	*9c, 16a*	βNHCH3	CH_3	H	H
conessine	30	A	*8*	βN(CH3)2	CH_3	H	H
conkuressine	31	A	*12d, 74*	αN(CH3)2	CH_3	H	H
holarrhéline	32	*		βNHCH3	CH_3	βOH	H
holarrhénine	33	A	*6, 15*	βN(CH3)2	CH_3	βOH	H
holafrine	34	F	*15d*	βN(CH3)2	H	β-pyroterebinoxy	H
holarrhétine	35	F	*15d*	βN(CH3)2	CH_3	d°	H
hydroxy-7α conessine	36	A	*12f, g*	βN(CH3)2	CH_3	H	αOH



DERIVES DE LA CONANINE ET DIVERS

	N°	Origine	*Référence*	R1	R2	R3	R4	R5
dihydroconessine	37	A	*12d*	βN(CH3)2	H	H	CH_3	H
holaline	38	*		βN(CH3)2	αOH	H	CH_3	H
holadiénine	39	*		O Δ 1, 4		H	CH_3	H
holaromine	40	*		Δ 1, 3, 5		H	CH_3	CH_3
kurcholessine (?)	41	A	*12d*	βN(CH3)2	αOH	βOH	CH_3	CH_3

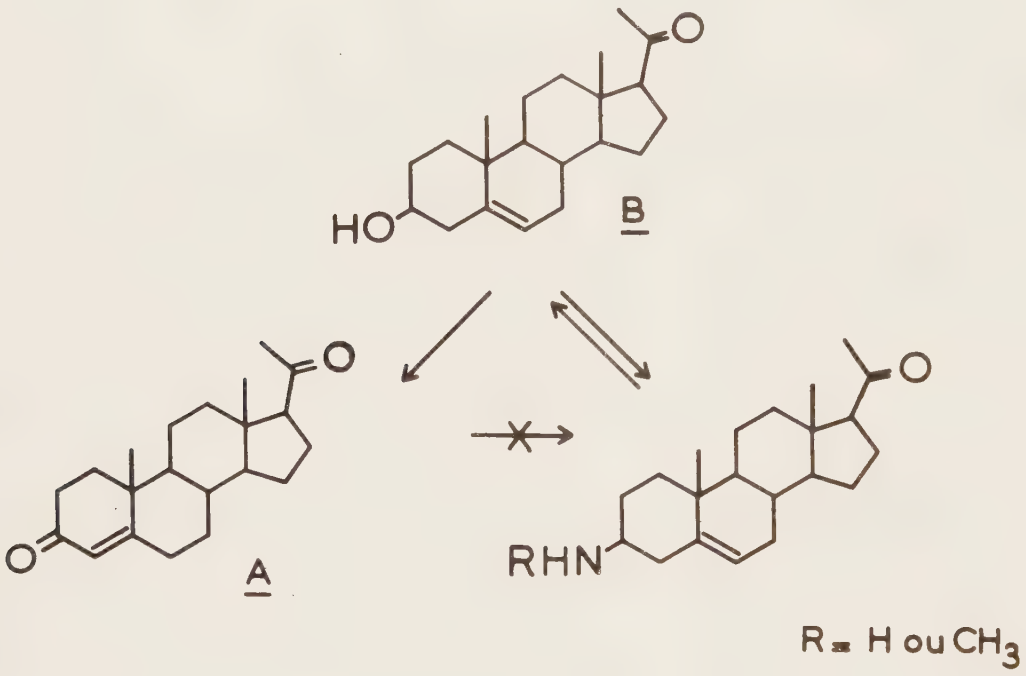
Tableau 1

Origines :

A *H. antidysenterica (écorce)*
A' *H. antidysenterica (feuilles)*
B *H. febrifuga*
C *H. mitis*
D *H. congolensis*
E *H. floribunda (feuilles)*
F *H. floribunda (écorces)*
* présent travail

L'étude complète des feuilles, réalisée par A. CAVE[25], conduisit à l'isolement et à la détermination des structures de cinq alcaloïdes nouveaux : l'**holamine 2**, l'**holaphyllamine 3**, l'**holaphylline 4**, et en collaboration avec M. LEBŒUF [26] : l'**holaphyllamidine 5**, et l'**holaphyllidine 6**.

Ce dernier a récemment mis en évidence dans les feuilles d'*H. floribunda* la présence de **progestérone** [27 a]. Il a été démontré que le passage à la **progestérone A**, à partir de stéroïdes aminés tels que l'**holaphyllamine**, a lieu par l'intermédiaire de la **prégnénolone B**. Il existe un système enzymatique permettant la désamination de l'amine stéroïdique en l'alcool correspondant et inversement [27 b].



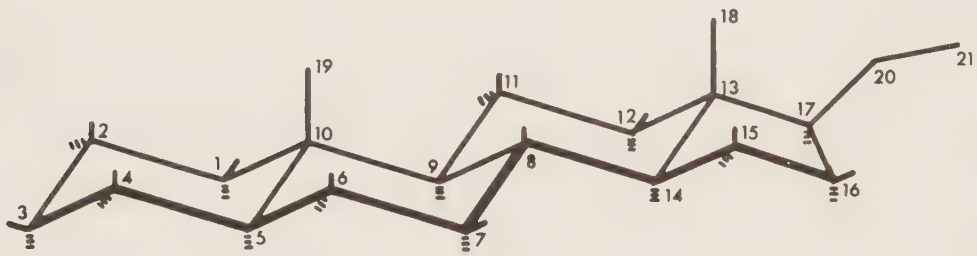
L'étude des graines est actuellement en cours.

GENERALITES SUR LES ALCALOIDES STEROIDIQUES DES *HOLARRHENA*

CLASSIFICATION ET NOMENCLATURE

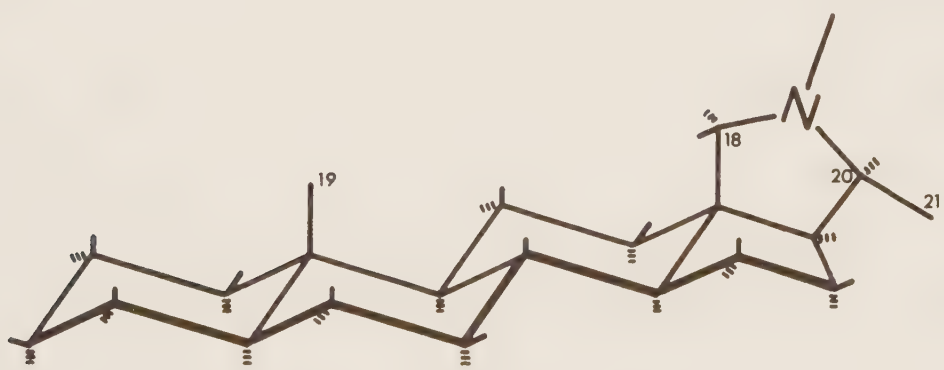
Les alcaloïdes actuellement connus, tableau I, appartiennent à l'un des deux groupes suivants :

* dérivés du **prégnane**



* dérivés de la **conanine**

Le noyau conanine peut être considéré comme provenant du prégnane par cyclisation sous forme d'imine - 18 (20). Il a été défini par HAWORTH & MICHAEL ([11c]) qui, à la suite de leurs travaux sur la **conessine** proposèrent de donner au noyau commun à tous les alcaloïdes de cette série le nom de "conanine" (souvent abrégé en "conane")



Ce noyau est caractérisé par une stéréochimie 5α , 20α selon la nomenclature française classique des stéroïdes ([28]). Il est souvent insaturé en position 5,6 et substitué en 3β, les substitutions sont plus rares en 3α, 12 ou 7. L'azote hétérocyclique peut être secondaire ou engagé dans une double liaison 18 (N) ex : **conessimine 27 ; conkurchine 22.**

METHODES D'ETUDE :

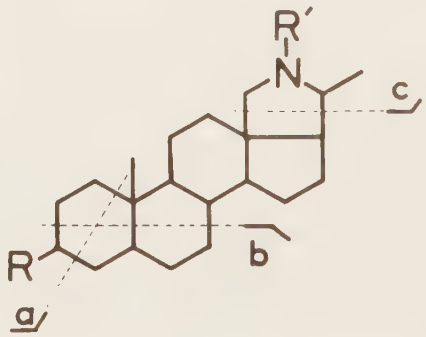
Les méthodes générales de détermination des structures ont considérablement évolué par la mise à la disposition du chimiste, de méthodes d'investigation extrêmement fructueuses. Aux spectromètries infra-rouge et ultra-violette, se sont ajoutées la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse. L'emploi combiné de ces méthodes rend possible, avec très peu de matière première, l'appréciation du degré et de la nature des insaturations et / ou des substitutions de la molécule, et parfois même leur localisation. L'établissement de véritables atlas signalétiques a permis de dégager des lois générales d'application de ces techniques, en particulier aux stéroïdes aminés [1]

On trouvera dans le tableau II, l'essentiel des résultats obtenus par spectrométrie de masse dans la série du conane [29]

Tableau II

R.	coupure "a"	coupure "b"
- NH_2	m/e 56	m/e 82
- $NHCH_3$	m/e 70	m/e 96
- $N(CH_3)_2$	m/e 84	m/e 110

coupure "c"	R' = H	m/e 57
	R' = CH_3	m/e 71



La présence de double liaison, et / ou de substituants sur des carbones faisant partie, ou proches, de l'ion résultant peut :

- soit modifier complètement le mécanisme de fragmentation,
- soit simplement modifier la masse de l'ion et / ou son importance relative par rapport à la somme ionique [29, 14 b]

Ces méthodes, qui permettent d'obtenir des renseignements concernant la structure plane des molécules étudiées; ont été récemment complétées par l'étude de la dispersion rotatoire et de l'absorption dichroïque circulaire, qui fournissent au chimiste des éléments utiles à la détermination de la structure dans l'espace [30].

CHAPITRE II

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOIDES

DE TRONC d'*HOLARRHENA FLORIBUNDA* DUR. & SCHINZ.

Melle A. SCHMIT a montré que la **conessine** représente 50 % des alcaloïdes totaux des écorces d'*H. floribunda* et celles-ci sont devenues la principale source d'extraction de cet alcaloïde. Etant donnée la présence probable de bases possédant le même noyau mais moins substituées, il est intéressant, d'un point de vue industriel, de méthyler l'extrait brut total afin d'augmenter encore le rendement en **conessine.**

La matière première de notre travail, qui nous a été fournie par les Laboratoires ROQUES, était constituée d'eaux-mères de **conessine.** Il était nécessaire, dans ces conditions, d'établir la distinction entre les deux types d'extraits : avant et après méthylation.

EXTRAIT ALCALOIDIQUE NON METHYLE :

L'extrait alcaloïdique total, après séparation de la **conessine** par précipitation sous forme d'oxalate, est purifié par passages successifs dans un solvant chloré (chlorure de méthylène) à l'état de bases, puis en solution aqueuse sous forme de sulfamates, l'acide amidosulfonique ayant la propriété de donner des sels d'alcaloïdes particulièrement solubles dans l'eau. Ces sels sont ensuite décomposés par l'ammoniaque en présence de glace et les bases libérées sont extraites une première fois par de l'éther. Après évaporation du solvant le résidu constitue les BASES A (éthéro-solubles).

La phase aqueuse résiduelle présentant une réaction de MAYER positive est réextraite par du chlorure de méthylène et conduit aux BASES B.

Les premiers tests, effectués par chromatographie sur couche mince de silice, montrent que les BASES A et les BASES B sont constituées d'un mélange complexe d'au moins dix produits de polarités variables. Selon la technique mise au point par KHUONG-HUU [31] les BASES A et B sont alors séparées en fractions neutres et fractions basiques après acétylation. :

- les fractions neutres (acétamides) sont solubles dans l'éther, et constituent les BASES An et Bn respectivement.

- les fractions basiques solubles dans l'eau acide (amines tertiaires ou amine-amides), sont extraites par l'éther apres alcalinisation du milieu par l'ammoniaque, et constituent les BASES Ab et Bb respectivement.

Seules les fractions An Bn et Ab sont étudiées. La séparation des alcaloïdes contenus dans ces différentes fractions est réalisée par chromatographie systématique sur colonne d'alumine. L'utilisation

d'alumine de différentes activités (fonction du degré d'hydratation) est combinée à des changements de polarité des bases par saponification et / ou transformation éventuelle des bases primaires en dérivés de polarité très différenciée, tels que dérivés salicylidéniques ou isopropylidéniques.

Ces opérations sont résumées dans le schéma ci-dessous :

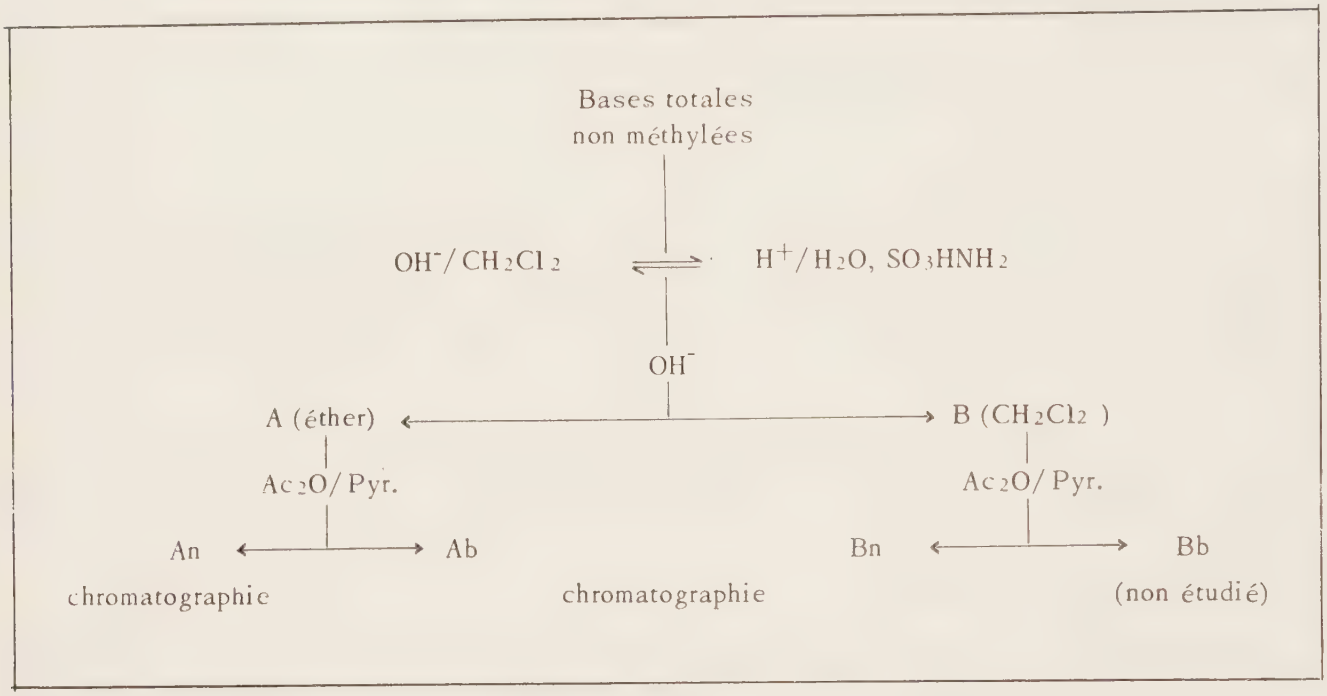


Schéma d'extraction et de séparation des
alcaloïdes d'*Holarrhena floribunda* DUR & SCHINZ.

Le tableau III dresse la liste des alcaloïdes ainsi séparés, il indique la forme sous laquelle les bases ont été isolées à l'état cristallin et la fraction d'où ces dérivés sont issus :

Groupe NOM	Dérivé d'isolement	Origine	Formule base	F	[α]D	Référence
Dérivés du conène - 5						
- conessine	base	Ab	$C_{24}H_{40}N_2$	126°	+ 22° E	*8*
- isoconessimine	N - acétyl	Ab	$C_{23}H_{38}N_2$	92°	- 22° C	*9a, b*
- conamine	N - acétyl	Ab	$C_{22}H_{36}N_2$	98°	+ 16° E	*9d*
- holarrhénine	base	Ab	$C_{24}H_{40}ON_2$	193°	+ 9° E	*15*
- holarrhéline	N - acétyl	Ab	$C_{25}H_{38}ON_2$	190°	+ 18° E	*
Dérivé du N'- déméthylconène - 5						
- conimine	N, N'- diacétyl	An, Bn	$C_{22}H_{36}N_2$	130°	- 30° E	*9c*
Dérivé du N'- déméthylconadiène - 5,18(N)						
- conkurchine	N - salicylal	An, Bn	$C_{21}H_{32}N_2$	153°	- 67° E	*100b, 32b*
Dérivé du prégnène - 5						
- irehdiamine A	N, N'- disalicylal	Bn	$C_{21}H_{36}N_2$	148°	- 47° C	*32c*

Tableau III Alcaloïdes isolés des fractions non méthylées

* présent travail

Sept alcaloïdes sont ainsi séparés ([32 a]) et leurs constantes, comparées à celles de la littérature, les identifient à :

conessine 30
isoconessimine 29
conamine 28
conimine 26
conkurchine 22 ([32 b])
holarrhènine 33
irehdiamine A 8 (isolée pour la première fois dans un Holarrhena) ([32 c])

L'**holarrhèline 32** est un nouvel alcaloïde dont la structure est établie dans ce travail.

EXTRAIT ALCALOIDIQUE METHYLE

La méthylation des bases totales est réalisée par la méthode utilisant l'acide formique et le formaldéhyde selon la technique d'ESCHWEILER ([34]). Après séparation de la **conessine** par précipitation sous forme d'oxalate, passage en phase acide, puis en phase organique après alcalinisation, c'est une solution de ces bases résiduelles dans le chlorure de méthylène qui nous a été confiée.

Après évaporation du solvant, et nouveau passage en milieu acide, une première séparation est réalisée par agitation avec de l'éther de pétrole :

- les fractions insolubles, particulièrement riches en **holarrhénine** n'ont pas été étudiées plus avant dans ce travail.

- les fractions solubles dans l'éther de pétrole sont chromatographiées systématiquement sur colonne d'alumine : outre une certaine quantité de **conessine** résiduelle et d'**holarrhénine,** trois alcaloïdes nouveaux sont ainsi séparés ([32 a]) :

  holadiènine 39 isolée en quantité relativement importante des fractions les moins polaires de chromatographie ;

  holaromine 40 également très peu polaire, isolée en très faible quantité ;

  holaline 38 séparée des fractions les plus polaires en faible quantité.

CHAPITRE III

DETERMINATION DES STRUCTURES DES NOUVEAUX ALCALOIDES HOLARRHELINE, HOLADIENINE, HOLAROMINE, HOLALINE

HOLARRHELINE

L'**holarrhèline** est isolée, à partir de l'extrait alcaloïdique non méthylé, à l'état de dérivé N-acétylé dans la fraction basique des bases éthéro-solubles : Ab.

- La **N-acétylholarrhéline 41** répond à la formule brute $C_{25}H_{40}O_2N_2$. Son spectre infra-rouge est caractérisé par des absorptions à 1635 cm^{-1} et vers 3300 cm^{-1} attribuables aux vibrations d'une liaison amide et d'une liaison OH, respectivement.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire apporte les éléments permettant de poser l'hypothèse d'un noyau de type conanène [doublet à τ 8,98 J = 6 c.p.s. d'un méthyle 21 ; singulet à τ 7,77 du N-CH_3 hétérocyclique ; singulet à τ 9,02 d'un méthyle 19; partie B d'un système AB à τ 7,22 J = 10 c.p.s. d'un méthylène activé en 18 ; multiplet à τ 4,63 d'un proton oléfinique]. Il confirme les données de la spectrométrie infra-rouge par deux singulets de trois hydrogènes chacun, à τ 7.92 et 7,13, attribuables à un groupement -$N(CH_3)COCH_3$, et un multiplet à τ 6,38 attribuable à un hydrogène équatorial (33 p. 79) en "α" d'un alcool secondaire.

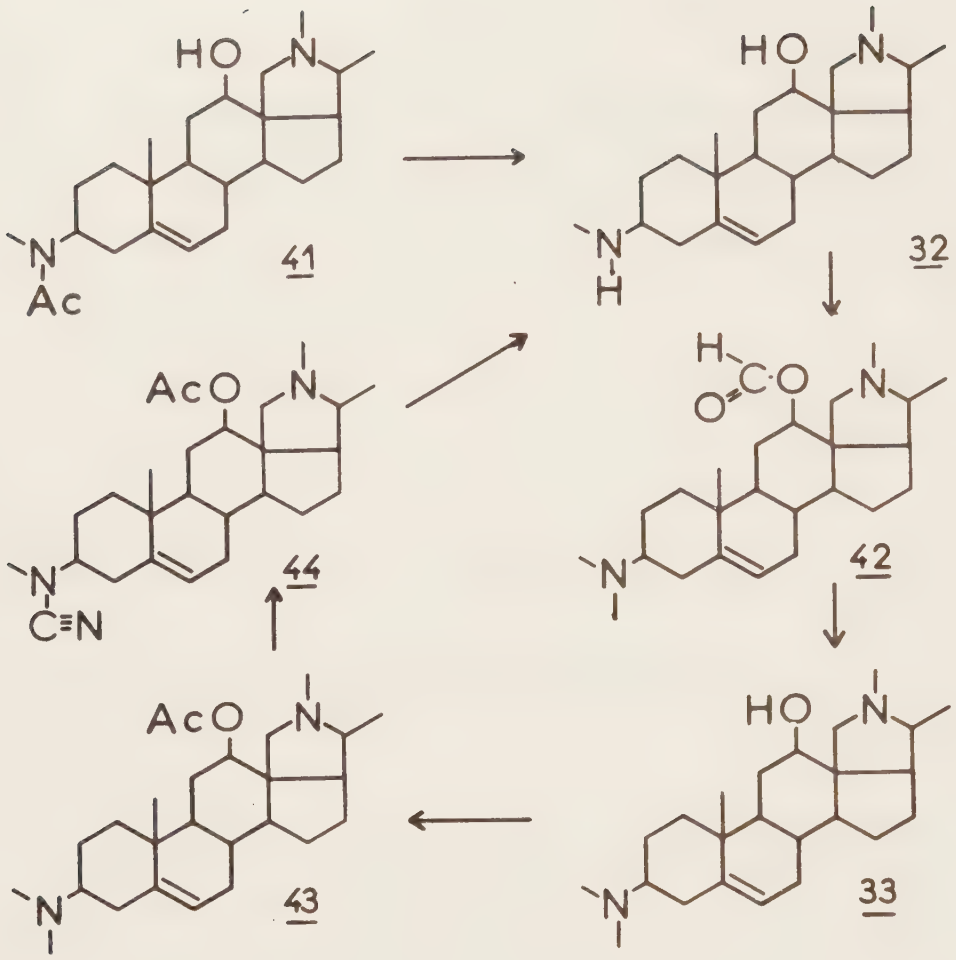
- Par saponification (soude éthanolique 6N à 200°) **41** conduit à l'**holarrhéline** base **32**.

Le spectre infra-rouge confirme la réaction de saponification par la disparition de l'absorption à 1635 cm^{-1} tandis qu'une nouvelle absorption vers 3200 cm^{-1} peut être attribuée à une liaison NH.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme cette hypothèse par un déplacement vers les champs forts, à τ 7,58, du singulet attribué au méthyle porté par l'azote secondaire.

Le spectre de masse étaye le résultat de l'analyse élémentaire [M^+ à m/e 358] et confirme le noyau conane [m/e 343 = M - 15 ; m/e 71]. Un pic à m/e 70 permet de supposer la présence en position 3 de l'amine secondaire, tandis que l'absence du pic associé m/e 96 permet de proposer la position en 5,6 de la double liaison (29).

- Par méthylation selon ESCHWEILER (34) suivie de saponification du dérivé O-formylé **42** obtenu, l'**holarrhéline 32** conduit à l'**holarrhénine 33**. Le groupement méthylamino est donc bien en position 3 et de plus β, et la fonction alcool secondaire axial est en 12 et β.

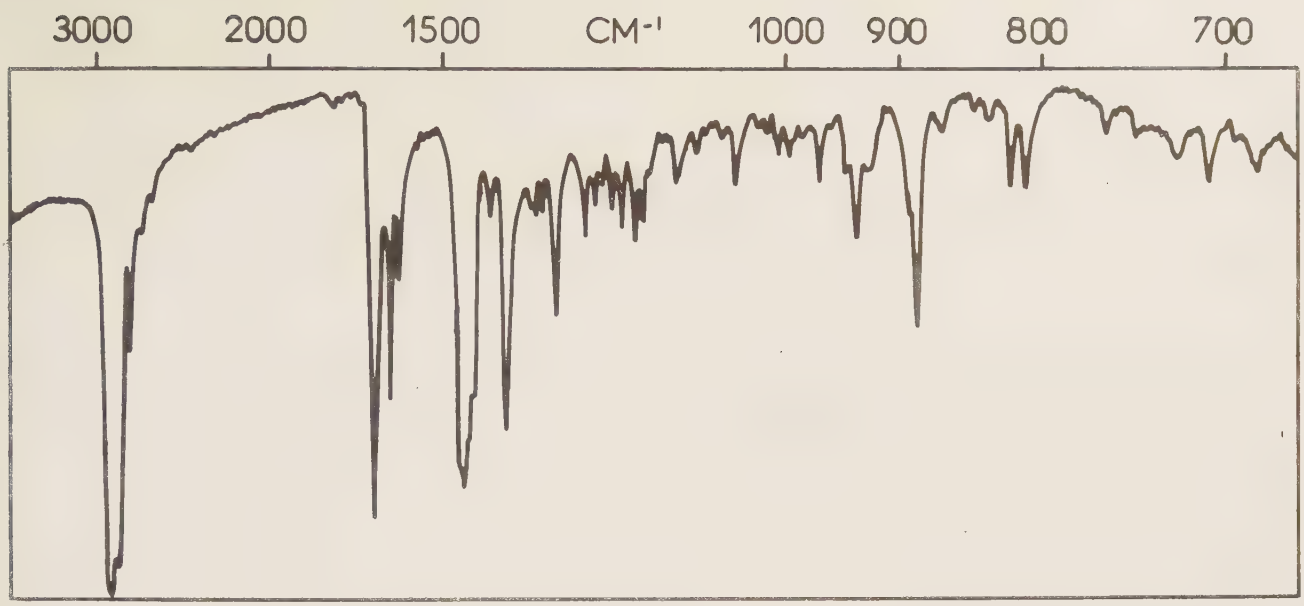


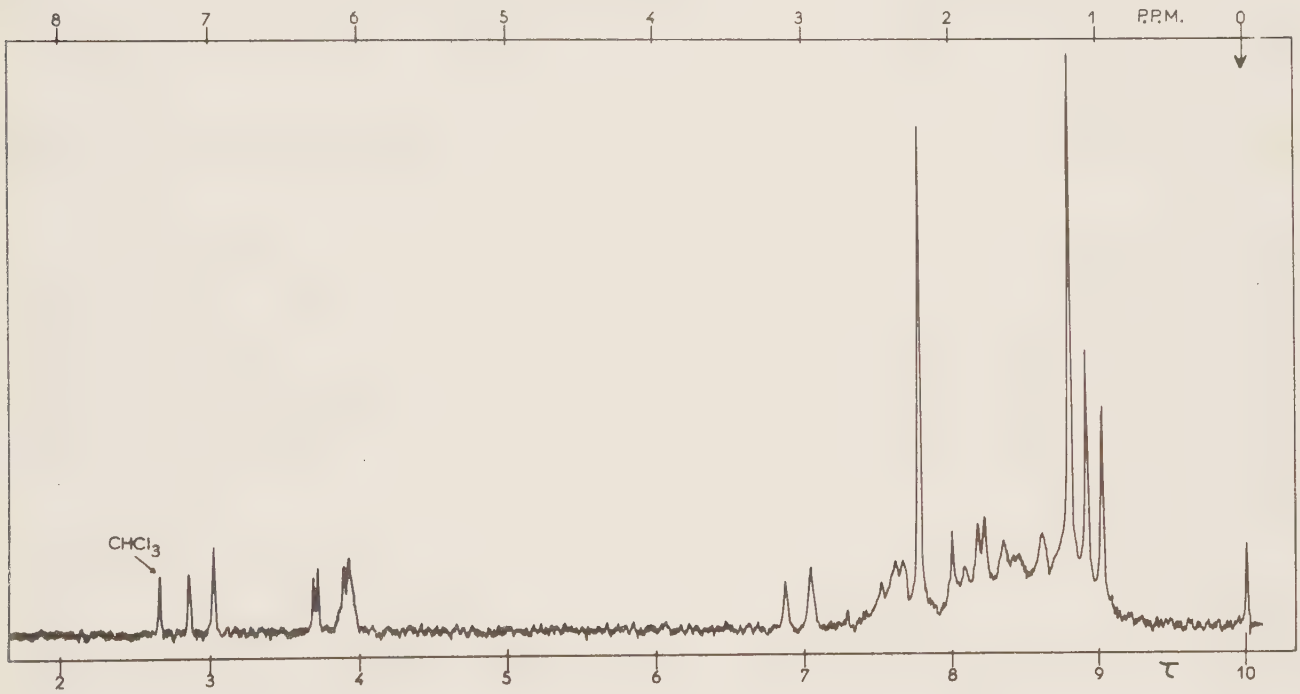
- Inversementla synthèse partielle de l'**holarrhéline** est réalisée à partir de l'**O-acétylholarrhénine 43** par déméthylation par le bromure de cyanogège en solution éthérée à 0°, selon Von Braun ([35]). L'acétoxycyanamide **44** obtenu permet, par saponification, d'obtenir le méthylamino-3β conanène-5 ol-12β **32** identique à l'**holarrhéline** naturelle et déjà obtenu par Uffer ([15 c]) puis par Janot et Goutarel ([36]).

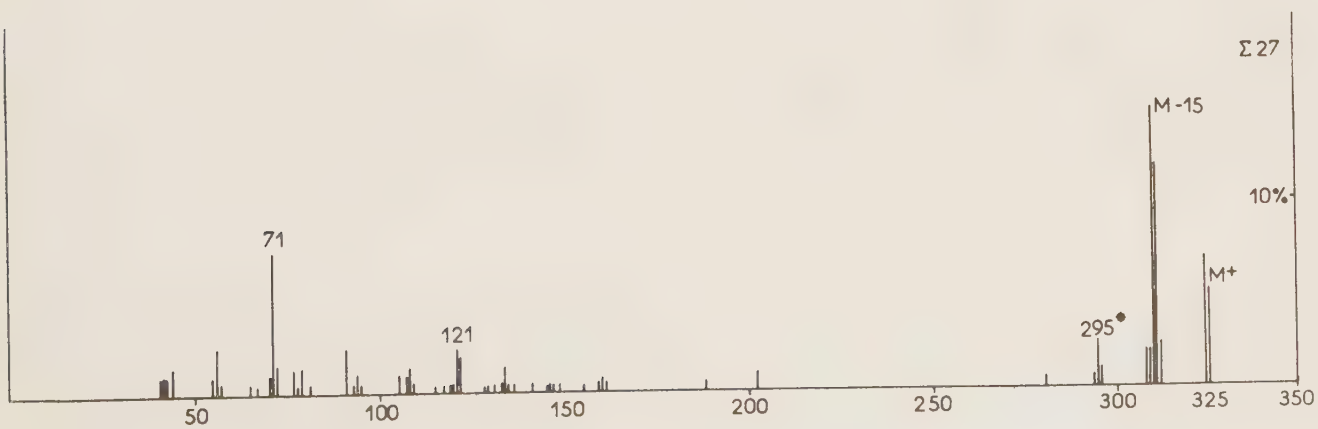
HOLADIENINE

L'**holadiènine** est isolée, par cristallisation dans l'hexane, des fractions les moins polaires de chromatographie des bases méthylées solubles dans l'éther de pétrole.

C'est un alcaloïde monobasique répondant à la formule $C_{22}H_{31}ON$.







Données spectrales de l'holadiènine

Son spectre infra-rouge est caractérisé par des absorptions à 1665, 1635 et 1605 cm^{-1}, vibrations attribuables à un groupement cétonique doublement conjugué.

Son spectre ultra-violet permet de préciser le caractère homocyclique de cette diènone [λ 242 mμ ϵ 26.400] (37 p.47)

Son spectre de résonance magnétique nucléaire est en accord avec une structure dérivée du conane. Il met en évidence une double liaison disubstituée et une double liaison trisubstituée par les signaux de trois protons oléfiniques : deux protons formant un système AB couplé, à travers le carbonyle, avec le troisième proton [doublet à τ 2,95 J = 10 c.p.s. ; quadruplet formé de deux doublets à τ 3,82 J=10 c.p.s. et J = 2 c.p.s. ; multiplet à τ 3,95 J = 2 c.p.s.] ce qui implique que le noyau A est porteur d'un groupement cétonique diconjugué qui ne peut être qu'en 3 (33 p.124).

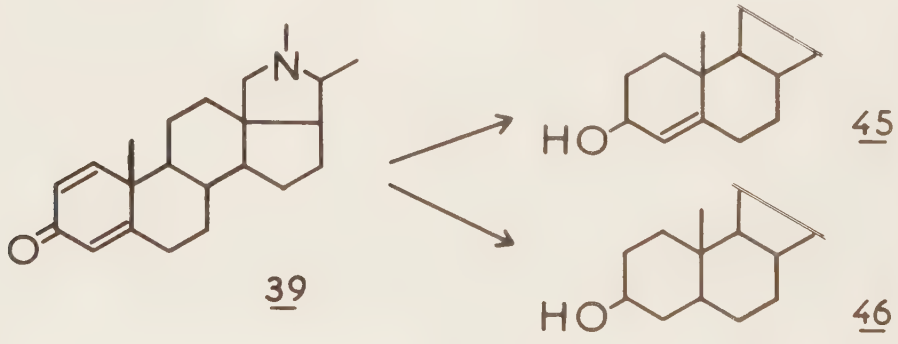
Son spectre de masse confirme la formule brute et un noyau conane [m/e 325 = M^+, m/e 310 = M-15, m/e 71]. Deux pics à m/e 121 et m/e 122 peuvent être interprétés en fonction de fragmentations allyliques du cycle B et confirment la position en 3 de l'oxygène (29. 12e).

La courbe d'absorption dichroïque circulaire confirme cette hypothèse par les valeurs négatives enregistrées [λ 345 mμ $\Delta\epsilon$ - 0,42 ; λ 358 mμ $\Delta\epsilon$ - 0,36] en accord avec les données des diène - 1.4 one - 3 dans les stéroïdes (30, 12e).

L'**holadiénine** peut donc répondre à l'hypothèse de structure : conadiène-1,4 one-3 **39** confirmée de la façon suivante :

- réduite par le borohydrure de potassium, l'**holadiènine** conduit au conanène-4 ol-3β **45** (39; 40 p.143)
- réduite catalytiquement en présence d'oxyde de platine elle conduit au conane-5α ol-3β **46** (38)

Les dérivés **45** et **46** ont été identifiés à des échantillons authentiques.



39 **45** **46**

Cette diénone avait été précédemment préparée par Pappo (41), par dégradation à partir de la **conessine**, et caractérisée sous forme de l'iodométhylate **39 bis**. La rotation moléculaire et les spectres infra-rouge et ultra-violet de l'**holadiènine** correspondent aux données physiques indiquées par Pappo.

Enfin l'**holadiènine** naturelle a pu être directement comparée avec la dièmone **39** obtenue par voie microbiologique à partir de la **conessine** (42).

HOLAROMINE

L'**holaromine** est isolée en très faible quantité par cristallisation dans l'acétone à partir de la fraction de chromatographie la moins polaire des bases méthylées solubles dans l'éther de pétrole.

C'est un alcaloïde monobasique de formule brute $C_{22}H_{31}N$, caractérisé par l'absence de fonction oxygénée liée à une forte insaturation.

Son spectre infra-rouge met en évidence des absorptions peu intenses mais correspondant à des bandes de fréquence très étroites à : 1610, 805, 785 et 745 cm^{-1}, caractéristiques de doubles liaisons conjuguées.

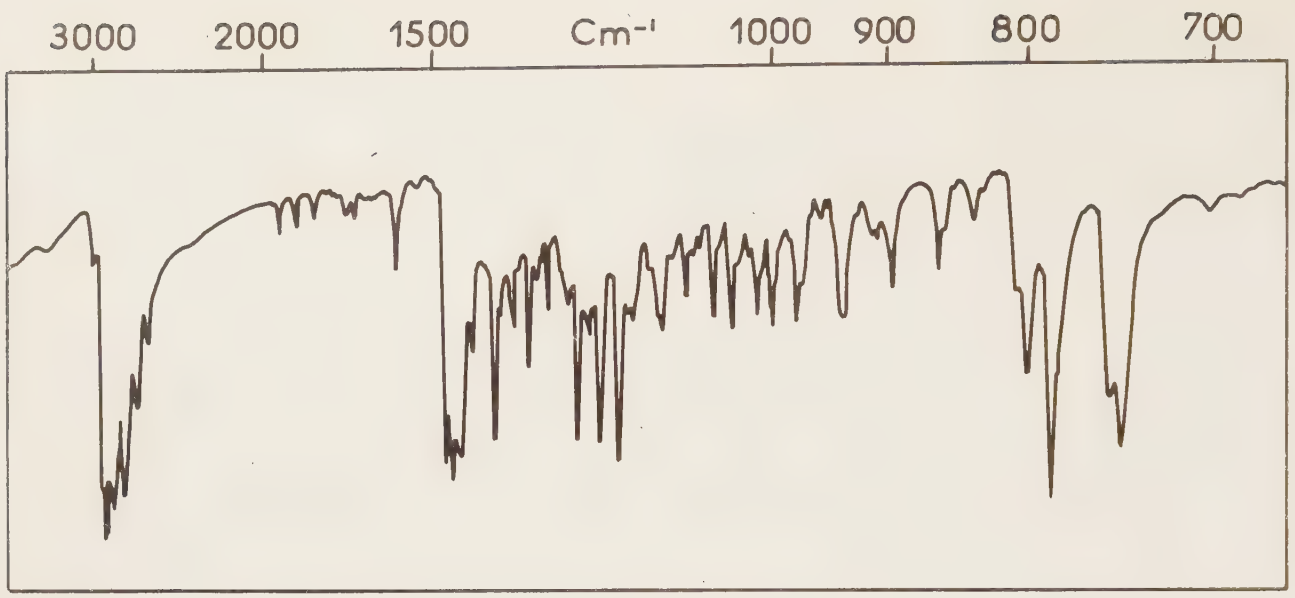
Son spectre ultra-violet est marqué par une absorption à 256 $m\mu$ confirmant le caractère benzénique des doubles liaisons.

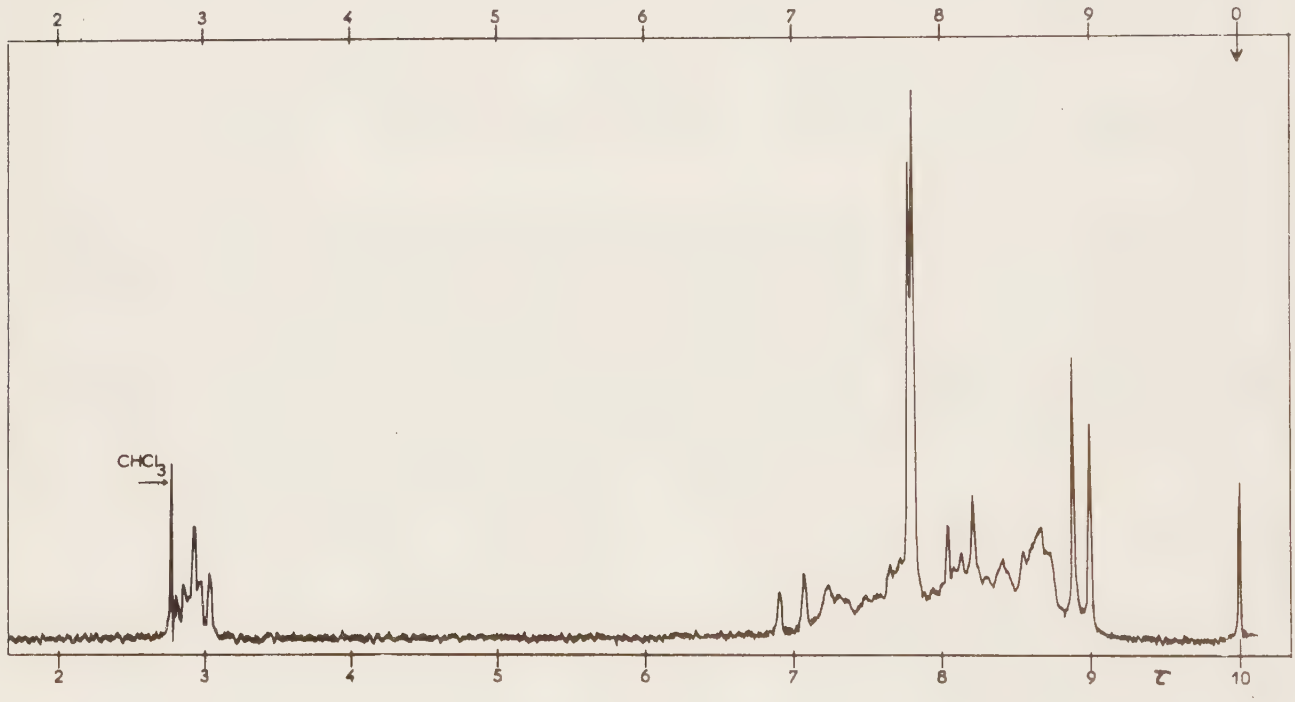
Son spectre de résonance magnétique nucléaire met en évidence l'hétérocycle du noyau conane. Trois protons oléfiniques fournissent un ensemble de signaux entre τ 2,80 et 3,10 ce qui confirme un cycle benzénique, qui, trisubstitué, ne peut être qu'en A. La présence d'un singulet (trois hydrogènes par intégration) à τ 7,90, liée à l'absence du signal du méthyle 19 à sa position habituelle vers τ 9 et à l'absence de fonction oxygénée, permet de penser que, ce signal, déplacé fortement vers les champs faibles, est celui d'un méthyle porté par le cycle benzénique, ce qui explique la présence de trois protons oléfiniques seulement.

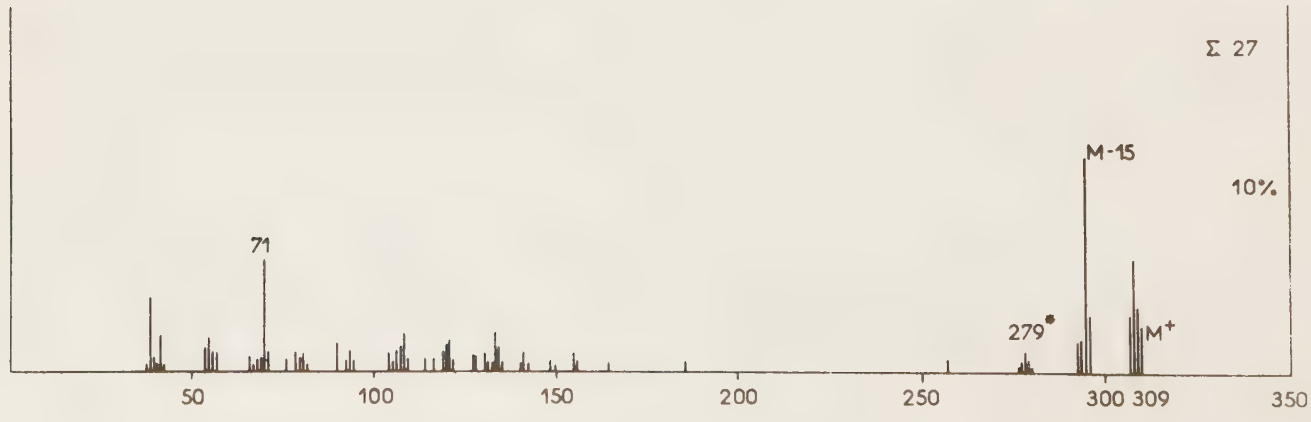
Son spectre de masse confirme la formule brute et la présence de l'hétérocycle du conane [m/e 309 = M^+ m/e 294 = M - 15 ; m/e 71]

Ces données conduisent à formuler l'hypothèse de structure d'un méthyl *nor*-19 conatriène-1,3,5(10) où il est raisonnable de penser que le méthyle est en position 1 ou 4. Cette position est déterminée par synthèse partielle de la façon suivante :

Inhoffen (43 p.1028 ; 44 p.327), et de nombreux auteurs, ont montré que les dièmones traitées en milieu acide donnaient des phénols. Cette transposition dièmone → phénol a été étendue aux diénols, qui, dans les mêmes conditions de traitement, conduisent aux dérivés toluéniques. Il a été montré qu'en série stéroïdique, le méthyle ayant migré était en position 4 (43)

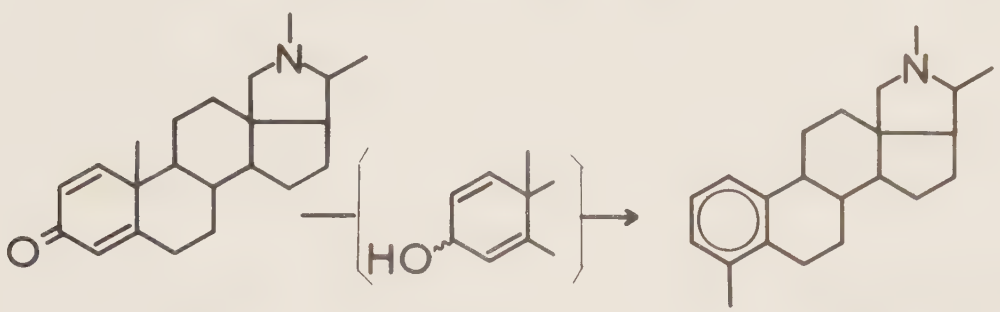






Données spectrales de l'holaromine

La synthèse de l'**holaromine** a donc été réalisée à partir de l'**holadiènine 39**. Celle-ci, réduite par l'aluminohydrure de lithium, conduit à l'alcool dièniques **47** non isolé, qui, chauffé en milieu acétique dilué, permet d'obtenir avec un excellent rendement le dérivé **40** en tous points identique à l'**holaromine** naturelle qui est donc le méthyl-4 *nor*-19 conatriène-1,3,5(10)



39 **47** **40**

La position en 4 du méthyle est confirmée par l'étude en résonance magnétique nucléaire des dérivés d'oxydation de l'**holaromine**. L'oxydation chromique de cette base conduit à la cétone **48** [45], qui, par réduction par le borohydrure de potassium, donne le mélange des deux alcools isomères **49** et **50**. Ceux-ci sont acétylés et la stéréochimie des dérivés obtenus est déterminée par étude des rotations moléculaires et résonance magnétique nucléaire. Le tableau IV montre l'influence du substituant en 6 sur le déplacement chimique du signal du méthyle benzénique, ce qui indique la position en 4 de celui-ci.

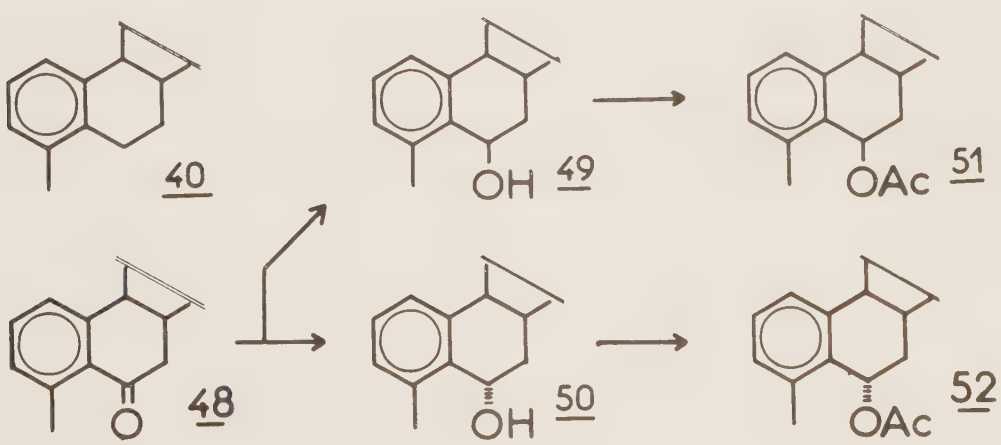
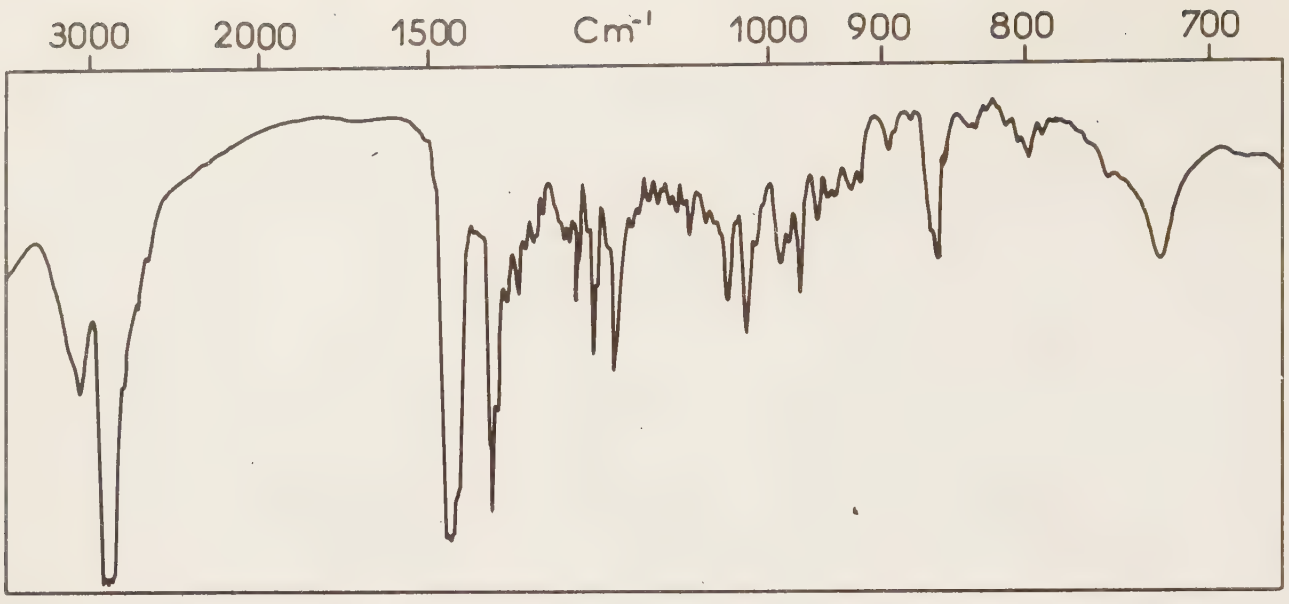
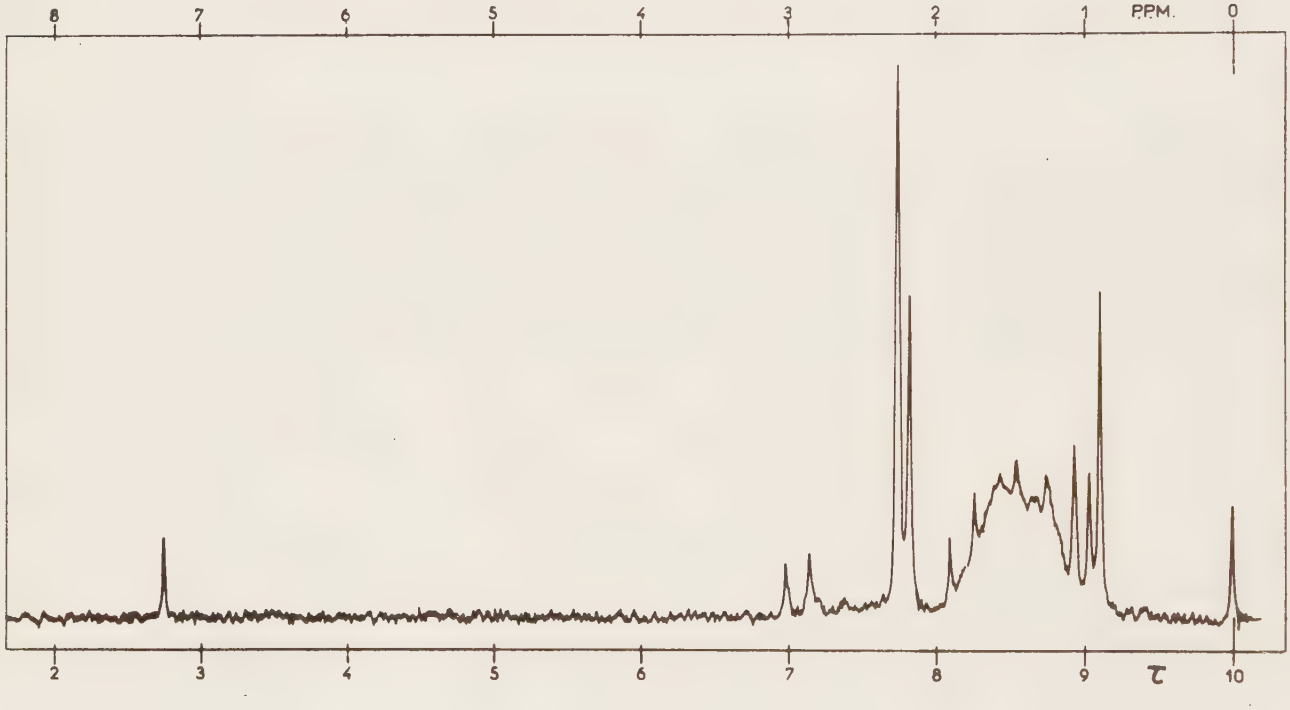
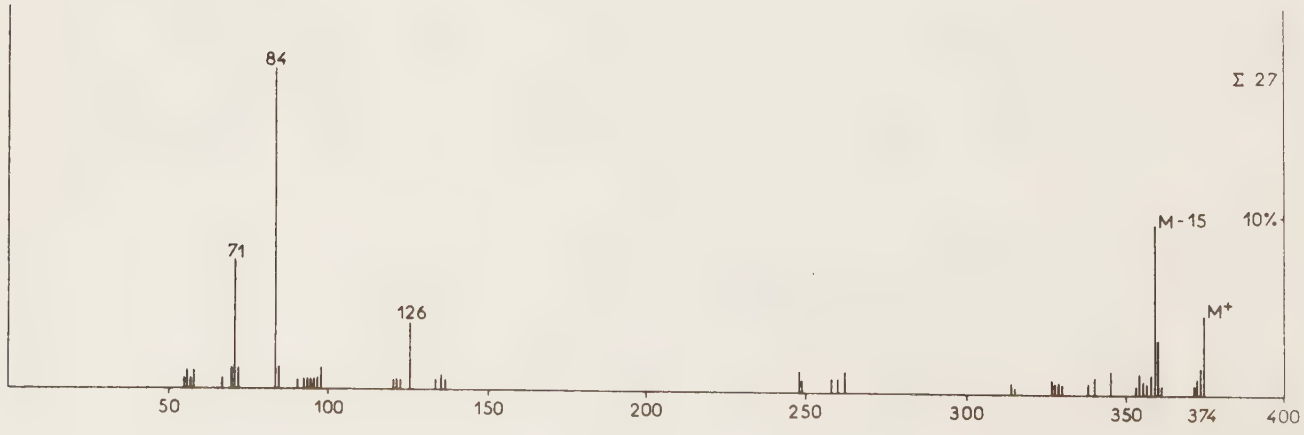


Tableau IV

Produit	Signal du méthyle : τ	Produit	Signal du méthyle : τ
40	7.81	**50**	7.55
48	7.33	**51**	7.86
49	7.59	**52**	7.83







Données spectrales de l'holaline

Nous avons montré, en soumettant l'**holadiènine** pendant 24 h. aux conditions de méthylation selon ESCHWEILER, que l'**holaromine** n'était pas formée à partir de la dièn one au cours de l'extraction et plus particulièrement de la méthylation par l'acide formique et le formaldéhyde. On aurait en effet pu penser que, l'acide formique agissant comme agent réducteur de la fonction cétone, l'alcool dièn ique intermédiaire **47** pouvait conduire à l'aromatisation du cycle A en milieu acide. L'absence de toute trace décelable de dérivé benzénique (R.M.N.) dans l'expérience ci-dessus, permet de penser que l'**holaromine** est, soit un dérivé naturel, soit un produit formé à partir d'un alcool dièn ique également naturel qui n'a, jusqu'à présent, pas été isolé de la plante.

HOLALINE

L'**holaline** est isolée, par cristallisation dans le chlorure de méthylène, des fractions les plus polaires de chromatographie des bases méthylées solubles dans l'éther de pétrole.

C'est un alcaloïde bibasique répondant à la formule brute $C_{24}H_{42}ON_2$.

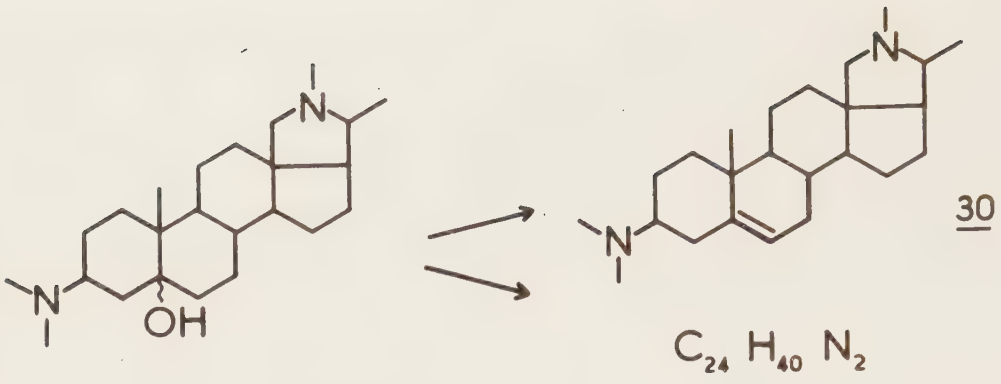
Son spectre infra-rouge met en évidence à 3125 cm^{-1} une absorption attribuable à une liaison OH.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire permet de poser l'hypothèse d'un noyau conane substitué par un groupement diméthylamino [singulet d'un $N(CH_3)_2$ à τ 7.70]. Un singulet à τ 9.09 est attribué au méthyle 19 : la molécule étant saturée, ce signal est donc déplacé vers les champs faibles par rapport à la **dihydroconessine** sous l'influence probable de la fonction alcool.

Le spectre de masse confirme le poids moléculaire et l'hypothèse d'un noyau conane [m/e 372=M^+ ; m/e 355=M-15 ; m/e 71]. Un pic intense à m/e 84 complété par un pic plus discret à m/e 126 permet de proposer un groupement diméthylamino en position 3 et un hydroxyle en 5,6 ou 7 ([29]). La position 4 est exclue d'après les résultats de LONGEVIALLE ([46a]) et de GOUTAREL et PARELLO ([46b]). La comparaison directe de l'**holaline** avec le diméthylamino-3β conane ol-6β et avec son isomère ol-6α ([47]) réduit nos hypothèses aux positions 5 ou 7.

L'acétylation pyridinée de l'**holaline** laissé cette base inchangée : il est raisonnable de penser que l'alcool est tertiaire, donc en 5.
L'acétylation en présence d'éthérate de trifluorure de bore conduit non pas au dérivé attendu, mais à la **conessine**. Cette réaction, qui confirme la position de l'hydroxyle, permet en outre, d'assigner au groupement diméthylamino-3 une configuration β.

La déshydratation de l'**holaline** par l'acide sulfurique à 0° conduit non à la **conessine** mais à une base incristallisable dans les solvants usuels. Les spectres de masse et de résonance magnétique nucléaire permettent de penser que le produit est un isomère probable de la **conessine**, qui sera étudié plus loin.



30

$C_{24}\ H_{40}\ N_2$

En fonction de ces résultats il est possible de proposer pour l'**holaline** la structure d'un diméthylamino -3β conane ol-5ξ. L'application des règles de ZURCHER[48 49], concernant le déplacement du signal du méthyle 19 en résonance magnétique nucléaire, donne un résultat cohérent avec une stéréochimie 5α (calculé : τ9,10 ; obtenu : τ9,09).

Cette méthode n'étant pas absolue, la contribution d'un hydroxyle 5β n'ayant pas été établie, la synthèse des deux isomères diméthylamino-3β conane ol-5α et diméthylamino-3β conane ol-5β a été réalisée.

CHAPITRE IV

SYNTHESES DU DIMETHYLAMINO-3β CONANE OL-5α ET DU DIMETHYLAMINO-3β CONANE OL-5β

GENERALITES : INTRODUCTION D'UNE FONCTION ALCOOL TERTIAIRE EN POSITION 5, CHOIX D'UNE MATIERE PREMIERE.

La matière première est évidemment pour la synthèse de tels dérivés la **conessine,** ou diméthylamino-3β conanène-5, préparée industriellement. La présence d'une double liaison en 5(6) permet à priori l'introduction d'une fonction alcool en 5 par réduction sélective des époxydes correspondants.

La synthèse de ceux-ci peut être réalisée par différentes méthodes [43 p.593] :

1) - *époxydation de la double liaison 5(6)* : l'action d'un peracide sur la double liaison 5(6) d'un stéroïde conduit au mélange des deux époxydes α et β dont la séparation puis l'identification sont délicates ; d'autre part les peracides réagissent sur les fonctions azotées basiques, pour donner des dérivés N-oxydes, ce qui complique la réaction de préparation des époxydes.

2) - *halogénohydrine-5,6* : l'obtention stéréospécifique de tels dérivés est généralement réalisée à partir des époxydes, ce qui ramène au cas précédent.

3) - *diol-5,6* : un tel dérivé de la **conessine** est connu sous le nom de **dihydrodihydroxyconessine.** La présence d'une fonction alcool tertiaire en 5 et d'une fonction alcool secondaire en 6 est établie mais la stéréochimie de ce diol n'avait pas été démontrée [11c].

La stéréospécificité des réactions envisagées [54 à 57] pour la synthèse des époxydes 5α,6α et 5β,6β et la facilité d'obtention de la **dihydrodihydroxyconessine** nous ont conduit à utiliser celle-ci comme matière première et,par conséquent, à en établir au préalable la stéréochimie.

DIHYDRODIHYDROXYCONESSINE

Dès 1888 Warnecke [50] étudiant les produits d'oxydation de la **conessine,** alors nommée "wrightine", isola un composé répondant à la formule $C_{24}H_{42}O_2N_2$. Ulrici [21], Giemsa [22], Spath [51]

confirmèrent cette formule. BERTHO ([52]) reprit en 1947 l'étude de cette réaction et, remplaçant l'iodate de potassium par l'eau oxygénée en milieu sulfurique dilué, obtint ce même dérivé avec 85 % de rendement. HAWORTH & MC KENNA ([11b]) lui attribuèrent la formule d'un "α" glycol obtenu par double hydratation de la double liaison de la **conessine** et, en 1957, HAWORTH & MICHAEL ([11c]) démontrèrent la position en 5(6) de cette insaturation par dégradation de ce même diol, alors nommé par eux **dihydrodihydroxyconessine**. Ces auteurs étudièrent des dérivés d'oxydation et d'estérification de ce diol, mais n'apportèrent aucun argument sur la stéréochimie en 5 et en 6.

La **dihydrodihydroxyconessine 54** est préparée avec un excellent rendement en utilisant la méthode d'oxydation de la **conessine 30**, par l'eau oxygénée, décrite par BERTHO. Les constantes physiques du dérivé obtenu sont conformes à la littérature. L'insolubilité du produit dans la plupart des solvants usuels n'a pas permis d'en établir le spectre de résonance magnétique nucléaire.

Son spectre de masse, s'il n'apporte aucune donnée sur la stéréochimie, confirme cependant la structure d'un diméthylamino-3β conane diol-5ξ6ξ par un pic à m/e 132=110+16+16 ([29]).

L'acétylation de ce diol a été étudiée par HAWORTH ([11c]) qui obtint un dérivé cristallisé sous forme d'hydrate, estimé, d'après les résultats de l'analyse élémentaire, être le monoacétate du diester. En fait l'examen des conditions expérimentales décrites par cet auteur (pyridine - anhydride acétique) montre que l'acétylation de l'alcool tertiaire ne peut avoir lieu : il est vraisemblable que le dérivé isolé alors ait été le diacétate du monoester, d'où une analyse centésimale correcte.

Nous avons donc repris ces réactions :

• Acétylation de l'alcool secondaire en 6 : diméthylamino-3β acétoxy-6ξ conane ol-5ξ 55.

Dans les conditions décrites par HAWORTH nous avons obtenu un dérivé d'acétylation incristallisable dans les solvants usuels, ce qui est conforme aux résultats signalés par GIEMSA ([22]) :

Son spectre infra-rouge indique la présence simultanée d'un groupement ester acétique [1712 et 1250 cm^{-1}] et d'un hydroxyle [3200 cm^{-1}].

Son spectre de résonance magnétique nucléaire ne permet pas de mettre en évidence ce même hydroxyle, mais, outre les éléments d'un diméthylaminoconane, il révèle la présence d'un seul groupement acétoxyle [singulet à τ7,96]. La nature secondaire de l'alcool ainsi estérifié est signalée par un multiplet étroit correspondant au proton en "α" du groupe ester. Il est possible, en fonction des faibles constantes de couplage observées, d'attribuer une conformation équatoriale à ce proton et donc axiale au groupe ester, nécessairement en position 6 ([33 p.79]).

• Diacétylation du diol-5,6 : diméthylamino-3β diacétoxy-5ξ,6ξ conane 56.

L'estérification d'un alcool tertiaire nécessite des conditions réactionnelles plus énergiques que l'acétylation pyridinée. Ces conditions ont été décrites, pour un stéroïde hydroxylé en 5, par KIRK ([53]) et par ROWLAND ([54]).

C'est ainsi que la **dihydrodihydroxyconessine 54** traitée soit :

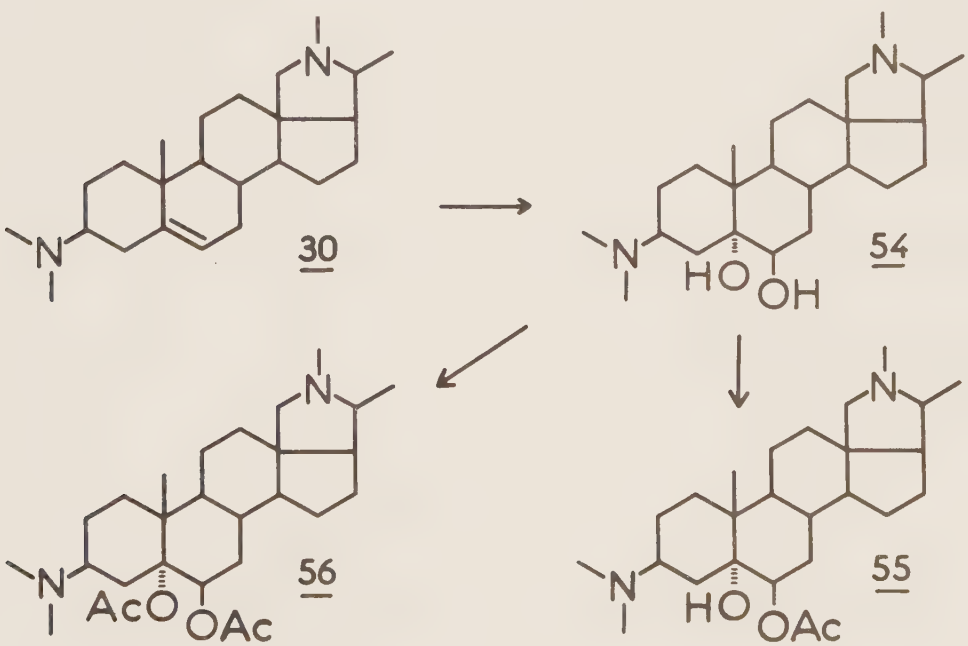
- selon KIRK, par l'anhydride acétique à 0° en présence d'acide perchlorique pendant quelques minutes, soit :

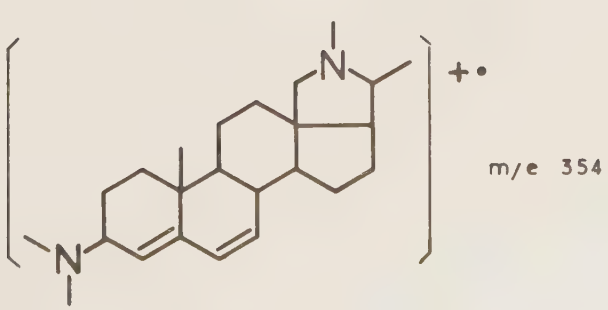
- selon ROWLAND, par l'anhydride acétique à 20° en présence d'acide *para*-toluène sulfonique pendant 48h., conduit à un même dérivé cristallisant aisément dans l'acétone et répondant à la formule brute $C_{28}H_{46}O_4N_2$ **56.**

Son spectre infra-rouge ne révèle aucune vibration de liaison OH.
Son spectre de résonance magnétique nucléaire confirme, par un singulet de six hydrogènes (intégration) à τ 8,00, la présence de deux groupements $OCOCH_3$ ainsi que la conformation axiale de l'ester secondaire en 6 pour les mêmes raisons que ci-dessus.
Son spectre de masse se montre également intéressant : en dehors des pics dûs au noyau diméthylamino-3 conane [m/e 474=M^+ ; m/e 459=M-15 , m/e 84 ; m/e 71] on peut relever d'importants pics à :

m/e 432 = M-42	m/e 389 = M-42-43
m/e 415 = M-59	m/e 355 = M-59-60
m/e 399 = M-60-15	m/e 354 = M-120

Ces ions représentent le départ progressif, sous l'impact électronique, des deux groupes esters jusqu'à l'ion correspondant au diméthylamino-3β conadiène-4,6.





La stéréochimie du diol dérivé de la **conessine** peut être dégagée des résultats précédents : l'oxydation de la double liaison dans les conditions décrites par BERTHO, en milieu acide, doit conduire à une addition *trans*-diaxiale. Les dérivés d'acétylation confirment la conformation axiale de l'hydroxyle en 6 et il est évident que si les deux groupements fonctionnels en 5 et 6 sont axiaux par rapport au cycle B, les configurations correspondantes doivent être 5α et 6β.

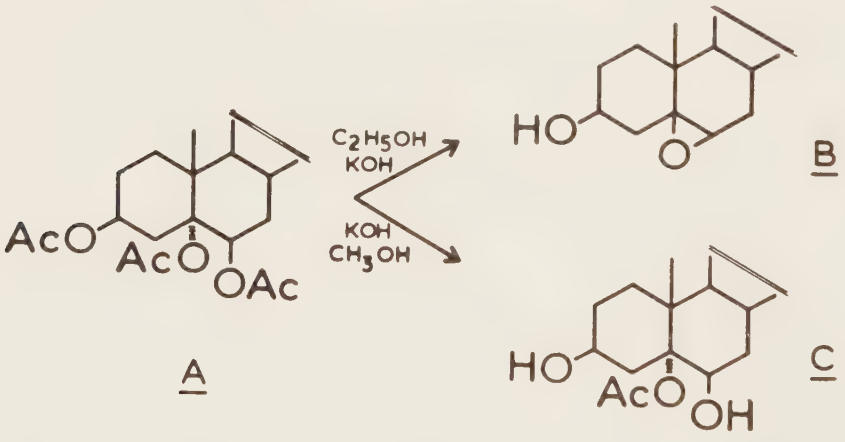
L'application des règles de ZURCHER [48 49] confirme ces configurations :
Le signal du méthyle 19 du dérivé mono-ester **55** donne les résultats suivants

[calculé : τ 8,97 observé : τ 8,96]

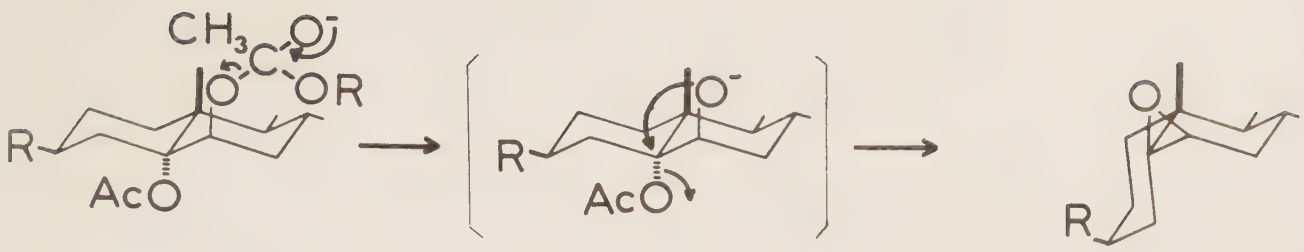
Enfin une démonstration de cette stéréochimie est apportée par l'obtention des deux époxydes isomères : diméthylamino-3β époxy-5α,6α conane **58** et diméthylamino-3β époxy-5β,6β conane **57**.

SYNTHESE DU DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5β,6β CONANE

La synthèse stéréospécifique d'époxy-5β,6β stéroïde a été réalisée par DAVIS & PETROW [55] puis par TARLTON [56]. L'action de la potasse éthanolique sur le triacétoxy-3β,5α,6β cholestane **A** conduit à l'époxy-5β,6β cholestane ol-3β **B** et non au diol-3β,6β acétoxy-5α cholestane **C** attendu. (Ce même dérivé **C** est par contre obtenu par action de la potasse méthanolique sur **A**)



Le rendement en époxyde-5β,6β s'élève à 73 %, lorsque la potasse éthanolique est remplacée par de l'éthanolate de sodium [54]. Le mécanisme indiqué ci-dessous rend compte de la stéréochimie obtenue, mais ne donne aucun renseignement sur la différence entre les réactions conduites dans l'éthanol ou dans le méthanol :



Le diméthylamino-3β diacétoxy-5α,6β conane **56** traité à reflux dans l'alcool absolu, par de l'éthanolate de sodium, conduit avec un rendement atteignant 83 %, à un dérivé cristallisant dans l'acétone, F 137°, de formule brute $C_{24}H_{40}ON_2$.

Son spectre infra-rouge montre une absorption à 1038 cm^{-1} attribuable à un cycle époxydique.

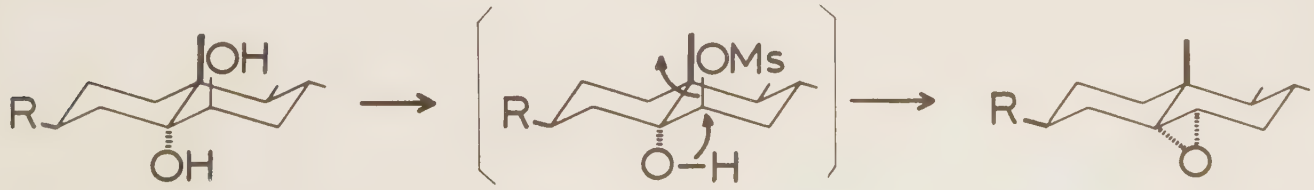
Son spectre de résonance magnétique nucléaire est caractérisé par un multiplet à allure de singulet à τ 6.96, correspondant à un seul hydrogène par intégration, et dont la faible constante de couplage indique la conformation équatoriale (*33 p.79*). Par ailleurs le déplacement du signal du méthyle 19, par rapport à la **dihydroconessine**, est conforme aux données de ZURCHER pour un époxyde-5β,6β [calculé : τ 9,06 ; obtenu : τ 9,08].

Son spectre de masse, qui confirme la formule brute, est caractérisé par un pic d'intensité moyenne à m/e 126 indiquant bien la présence d'un atome d'oxygène en 5,6.

Ces élèments, auxquels vient s'ajouter un pouvoir rotatoire positif : + 30° ($[\Delta M]_D$ = +120° par rapport à la **conessine**) sont en faveur (*44 p.193*) de la structure attendue d'un : diméthylamino-3β époxy-5β,6β conane **57**.

SYNTHESE DU DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5α,6α CONANE

FURST & KOLLER (*57*) ont décrit la synthèse stéréospécifique d'époxy-5α,6α stéroïde **C** à partir du diol correspondant **A**. Dans un premier stade, le mésylate-6β **B** est obtenu en faisant agir le chlorure de méthylsulfonyle (mésyle) sur le diol en solution dans la pyridine. Le mésylate **B** est ensuite soumis à l'action de la potasse méthanolique et la cyclisation en époxyde-5α,6α se fait selon le mécanisme indiqué :



A B C

Cette méthode a été appliquée à la **dihydrodihydroxyconessine 54** : traitée par le chlorure de mésyle à 0° dans la pyridine, elle conduit, après extraction par l'éther en milieu ammoniacal, à un dérivé cristallisant dans l'acétone, F 146.5°, de formule brute $C_{24}H_{40}ON_2$ ne comportant pas d'atome de soufre par conséquent.

Son spectre infra-rouge ne montre aucune des absorptions attendues pour un hydroxyle et un ester méthane sulfonique, on y relève par contre deux bandes à 1038 et 870 cm^{-1}.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire n'indique la présence que de cinq méthyles : trois portés par des azotes [singulet d'un $N(CH_3)_2$ à τ 7,75 ; singulet d'un NCH_3 à τ 7,84], deux par des carbones [singulet d'un CH_3 angulaire à τ 9,03 ; doublet d'un CH_3 secondaire à τ 9,00 J=6 c.p.s.] . Le méthyle de l'ester attendu est donc absent du spectre, qui est en outre caractérisé par un multiplet à allure de doublet [τ 7,13 $J \approx 4$ c.p.s.] attribuable à un seul hydrogène par intégration ; ce signal ne disparaissant pas par deutériation n'est donc pas celui d'un hydrogène alcoolique.

Son spectre de masse confirme la formule brute par un pic de masse M^+ à m/e 372, il est par ailleurs presque superposable à celui de l'époxyde-5β,6β **57** obtenu précédemment et on y relève en particulier un pic discret à m/e 126.

Ces éléments laissent supposer que l'époxyde-5α,6α **58** a été obtenu directement au cours de la réaction. Confirmation en est apportée par :

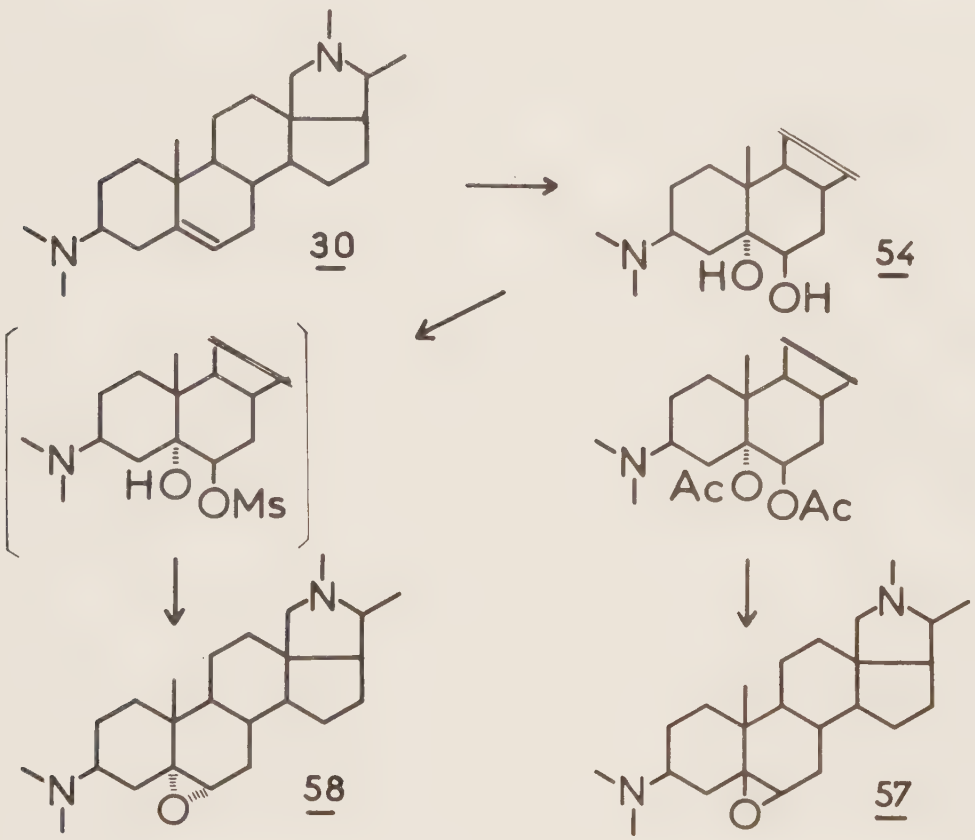
- la valeur négative du pouvoir rotatoire-33° ($[\Delta M]_D = -115°$ par rapport à la **conessine**) conforme aux données de Fieser *(44 p. 193)* pour un époxyde-5α,6α, et par :
- le déplacement du signal du méthyle 19 en résonance magnétique nucléaire, qui est également en accord avec les données de Zurcher pour un tel époxyde [calculé : τ 9.02 ; obtenu : τ 9.03]

Cette apparente anomalie de la réaction peut s'expliquer de la façon suivante : Furst & Koller, utilisant dans leurs travaux des molécules neutres extraient, directement du milieu réactionnel, le mésylate formé. Dans notre cas, la présence de deux fonctions azotées nécessite l'alcalinisation préalable de ce milieu pour une extraction par un solvant organique. Au cours de cette opération le mésylate formé, sans doute très instable, peut se cycliser spontanément en époxyde.

Nous avons essayé d'isoler ce mésylate en réalisant une alcalinisation du milieu en présence de glace par la quantité juste nécessaire d'ammoniaque pour obtenir pH10 (indispensable à une bonne extraction de la base), mais c'est encore ici l'époxyde **58** qui a été obtenu.

Il est donc possible que la présence de fonctions azotées basiques contribue à l'instabilité du mésylate intermédiaire ce qui accélère la formation d'époxyde.

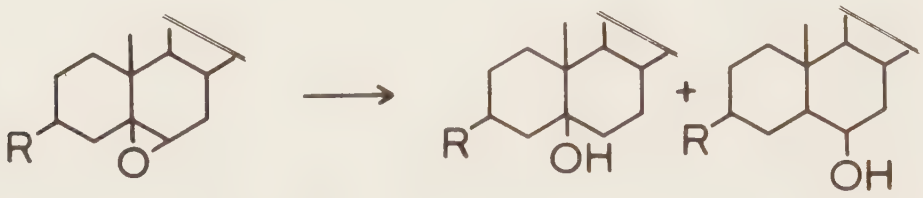
La synthèse des deux époxydes isomères : diméthylamino-3β époxy-5β,6β conane **57** et diméthylamino-3β époxy-5α,6α conane **58** permet, en fonction des mécanismes de réactions envisagés et des résultats, conformes à la littérature, obtenus, d'assigner à la **dihydrodihydroxyconessine** la structure du diméthylamino-3β conane diol-5α,6β, **54**.



ACTION DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM SUR LES DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5,6 CONANE

Furst [58], Plattner [59], Mousseron [60] ont montré que l'action de l'aluminohydrure de lithium sur les époxy-5α,6α stéroïdes conduit quantitativement à l'alcool tertiaire 5α axial.

Par contre PLATTNER ([59]) et HENBEST([61]) ont établi que ce même réactif donne, à partir des époxy-5β,6β stéroïdes, un mélange des deux alcools : tertiaire 5β équatorial et secondaire 6β axial ; les proportions relatives de ces deux dérivés varient en fonction de la nature du substituant en 3 du stéroïde.



• Action de l'aluminohydrure de lithium sur le diméthylamino-3β époxy-5α,6α conane 58.

En accord avec les résultats ci-dessus, un dérivé unique est isolé avec un rendement de 90 %. Ce dérivé, qui doit correspondre à l'alcool tertiaire 5α axial, s'avère en tous points comparable à l'**holaline** naturelle qui est donc bien le diméthylamino-3β conane ol-5α **38.**

• Action de l'aluminohydrure de lithium sur le diméthylamino-3β époxy-5β,6β conane 57.

La chromatographie sur couchemincede silice du produit de la réaction montre la présence de deux dérivés dont la différence de polarité,assez marquée,permet une excellente séparation sur colonne d'alumine.

▪ Le dérivé le moins polaire, isolé dans la proportion de 65 %, cristallise dans l'hexane, F 142°, et répond à la formule brute $C_{24}\,H_{40}\,O\,N_2$.

Son spectre infra-rouge révèle la présence d'un hydroxyle fortement lié par une absorption à 3260 cm^{-1} ($\Delta\nu$ = 300 cm^{-1})

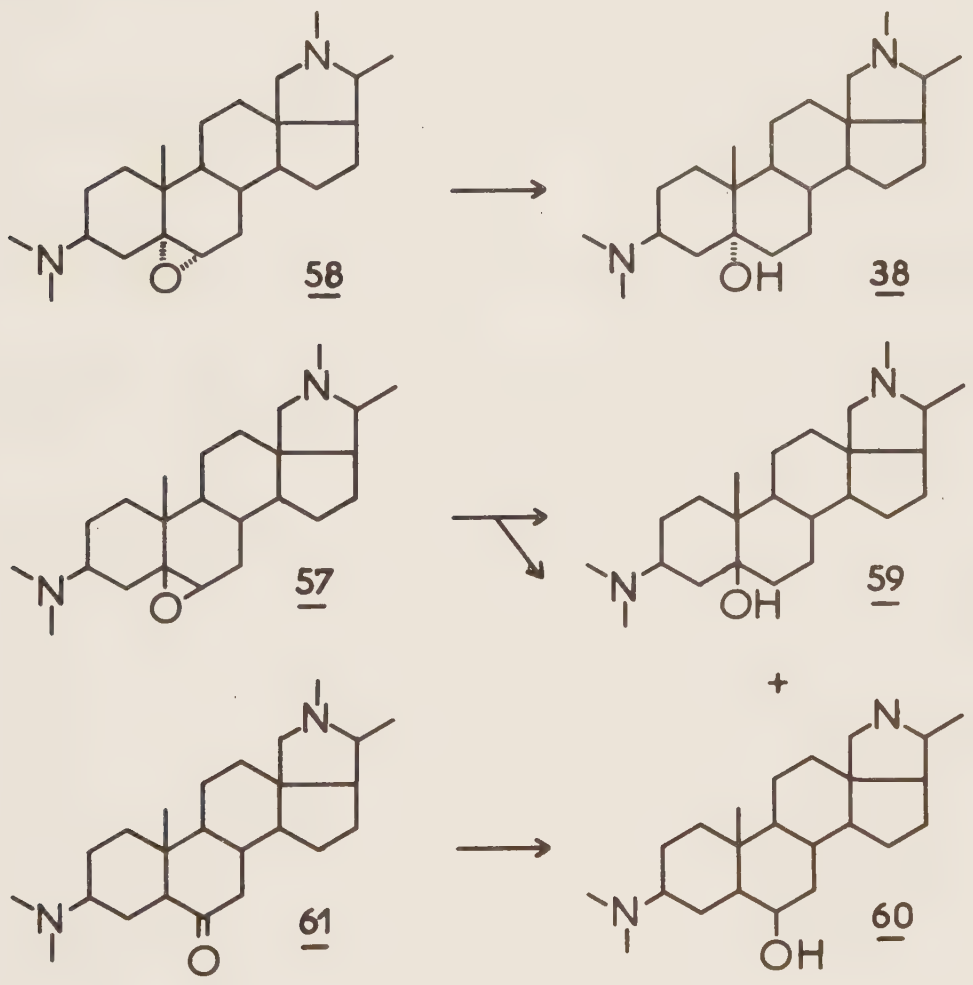
Son spectre de résonance magnétique nucléaire montre le signal à τ 9,12 du méthyle 19*

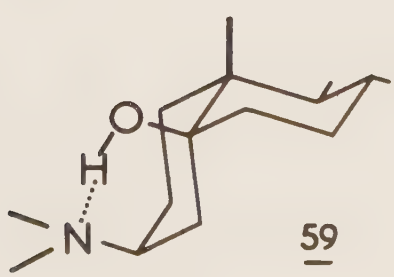
Son spectre de masse confirme la formule brute (m/e 374=M^+) et un pic à m/e 126 est relevé.

Le pouvoir rotatoire élevé : +100° ($[\Delta M]_D$ = +363 par rapport à la **conessine**), est en faveur d'une jonction *cis* des cycles A et B.

L'ensemble de ces données, et en particulier l'existence d'une liaison hydrogène, permettent de proposer la structure du diméthylamino-3β conane ol-5β **59** pour ce dérivé, nommé **isoholaline.**
(La stabilité de cette molécule, où le groupement diméthylamino est axial, peut être attribuée à la liaison hydrogène)

▪ Le dérivé le plus polaire, isolé dans la proportion de 25%, est identique au diméthylamino-3β conane-5α ol-6β **60** obtenu par réduction, par le borohydrure de potassium, de la cétone **61** décrite par JOHNSON [62] et PAPPO [63]. Ce dérivé correspond bien au second produit attendu dans la réaction.





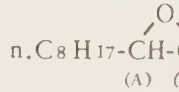
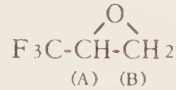
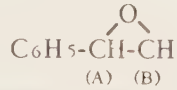
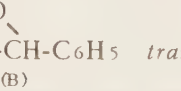
• Discussion des résultats

Il est intéressant d'examiner l'influence du groupement diméthylamino-3β sur l'ouverture de l'époxyde-5β,6β.

L'étude de l'ouverture des époxydes a fait l'objet de nombreux travaux qui ont été résumés par PARKER & ISAACS [64]. En particulier l'action de l'aluminohydrure de lithium est liée à trois facteurs principaux qui sont :

- l'encombrement stérique et les contraintes qui en découlent,
- l'effet conjuguant d'insaturations,
- l'effet polarisant de substituants inducteurs.

Ces facteurs sont en compétition et leur action moyenne détermine le sens de l'ouverture ainsi que le montrent les résultats résumés dans le tableau V.

	Produit obtenu	Attaque sur	*Réf.*
Rôle de l'encombrement stérique : 		A	[65]
Rôle d'un substituant polarisant : 		B	[66]
Rôle d'un substituant conjuguant : 		B	[67]
Compétition entre ces effets : 	A 60 % B 40 % A 40 % B 60 %		[68]

Les résultats obtenus par PLATTNER, en série stéroïdique, avaient conduit cet auteur à poser en règle générale l'ouverture diaxiale des époxystéroïdes [70], même trisubstitués (époxy-5,6 stéroïde par exemple).

Nos résultats sont en accord avec ceux de HENBEST, et en contradiction avec cette règle, dans le cas particulier d'époxyde-5β,6β. L'explication de cette anomalie, fournie par HENBEST, fait intervenir, en l'absence de tout substituant au voisinage de l'époxyde et en particulier en 3, l'influence de l'encombrement de l'ion AlH_4^- : celui-ci ne pouvant s'approcher suffisamment de la liason -O-C5, entraine par conséquent une prépondérance de l'ouverture équatoriale par rupture de la liason-O-C6.

Cette interprétation est renforcée par les observations de FUCHS & VAN DER WERF [69] : l'ion AlH_4^- est, au cours de la réaction, peu à peu remplacé par les ions de plus en plus volumineux : $AlH_3(OR)^-$ puis $AlH_2(OR)_2^-$ ... .

Les résultats de PLATTNER (60 % du dérivé d'ouverture axiale) sont explicables par l'effet inducteur du substituant acétoxy-3β sur la liaison -O-C_5. Le caractère tétrasubstitué du carbone 5 rend cette liaison plus polaire et facicilite son attaque par AlH_4^- malgré l'encombrement de cet ion.

Dans le cas d'un substituant diméthylamino-3β le produit principal de la réaction **59** résulte d'une ouverture équatoriale : l'influence prédominante est dûe à l'encombrement stérique et non au caractère inducteur, faible il est vrai, du substituant en 3. Ces résultats confirment les conclusions de HENBEST.

CHAPITRE V

ACTION DE L'ETHERATE DE TRIFLUORURE DE BORE SUR LES DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5,6 CONANE

Après avoir étudié l'action d'un réactif nucléophile extérieur à la molécule (AlH_4^-) sur les époxy-5,6 stéroïdes dérivés du conane, nous nous sommes intéressés à un groupe de réactions de ces dérivés dans lesquelles l'époxyde est attaqué par un groupement faisant partie de la molécule, c'est à dire à des mécanismes de transposition interne.

Ces mécanismes, très souvent catalysés par les acides de Lewis, conduisent généralement à la formation d'aldéhyde ou de cétone, plus rarement à des contractions ou à des extensions de cycle ([71]).

L'homogénéité conformationnelle des stéroïdes, et les conséquences susceptibles d'en découler pour la réactivité des époxystéroïdes en présence de réactifs nucléophiles, prennent une importance particulière dans le cas de transpositions intramoléculaires.

Ces réactions n'ont, jusqu'en 1957, que fort peu été étudiées en série stéroïdique. Les principaux résultats sont dûs à Henbest & Wrigley ([72]) qui mettent en évidence l'importance des substituants vicinaux du cycle époxyde.

L'influence d'un groupement diméthylamino-3β n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée. Conformément aux travaux de Henbest, nos expériences ont été menées en solution dans le benzène anhydre et le catalyseur choisi a été l'éthérate de trifluorure de bore. (Le choix du solvant, et en particulier sa polarité, présente une grande importance dans le mécanisme réactionnel ([73])).

ACTION DE BF_3 SUR LE DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5β,6β CONANE

• En présence d'un excès de réactif et pendant 24 h.

La chromatographie sur couche mince de silice du résultat de la réaction montre l'existence de deux produits, qui sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine :

- Le dérivé le moins polaire est obtenu pur en très faible quantité et n'a pu être cristallisé. L'homogénéité en chromatographie est toutefois en faveur de la pureté du produit isolé.

Son spectre infra-rouge ne comporte pas d'absorption attribuable à une fonction cétonique ou à une fonction alcool. On y relève des bandes faibles mais très fines à 770, 872 et 980 cm^{-1} qui peuvent être dûes à une insaturation de la molécule.

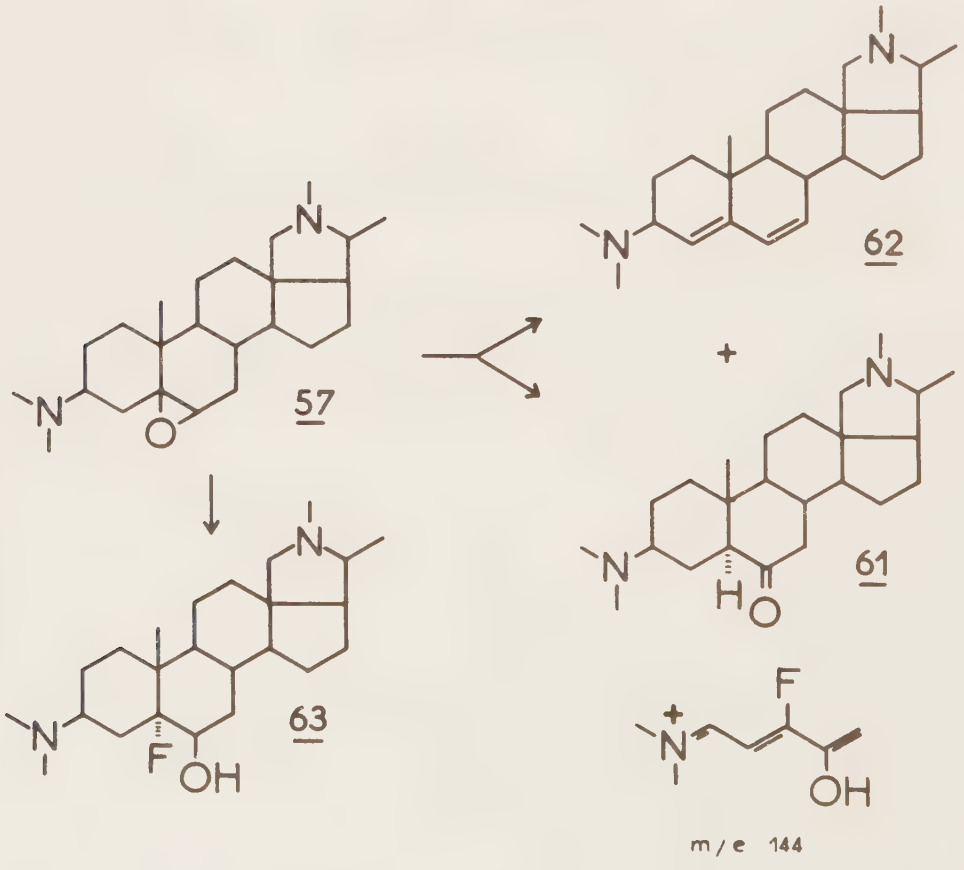
Son spectre ultra-violet étaye cette hypothèse par des absorptions à 232 et 240 mμ $\epsilon \approx 18.000$, inflexion à 247 mμ, caractéristiques de deux doubles liaisons conjuguées hétérocycliques.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire indique la présence de trois protons oléfiniques par un ensemble de signaux entre τ 3.85 et 4.70, deux de ces protons formant un système AB.

Son spectre de masse confirme une double insaturation par un pic de masse à m/e 354, $C_{24}H_{38}N_2$. L'absence des pics classiques d'un diméthylamino-3 stéroïde indique la proximité immédiate des doubles liaisons. Un pic à m/e 296=M-60 peut être attribué au départ simultané d'un méthyle (-15) et de diméthylamine (-45) par coupure allylique.

L'ensemble de ces données permet de proposer la structure du diméthylamino-3β conadiène-4,6 **62** qui est confirmée par comparaison des données spectrales (I.R., U.V.) avec celles indiquées par BERTHO [52] et HAWORTH [11c] pour une même structure.

▪ le second dérivé, qui est le produit majeur de la réaction, cristallise dans l'acétone et répond à la formule $C_{24}H_{40}ON_2$. Son identification avec le diméthylamino-3β conane-5α one-6 **61** a été réalisée par comparaison avec un échantillon authentique [74].



• En présence d'une quantité ménagée de réactif et pendant 10 min.

Un produit unique est ici obtenu qui est isolé par cristallisation dans l'acétone. L'analyse révèle la présence de fluor dans la molécule et conduit à la formule brute C_{24} H_{41} O N_2 F.

Son spectre infra-rouge montre,par une absorption à 3070 cm^{-1}, que l'atome d'oxygène présent fait partie d'un groupement hydroxyle.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire confirme cette fonction alcool par le signal d'un hydrogène (intégration) à τ 3,29 disparaissant par deutériation.

Il précise le caractère secondaire et axial de l'hydroxyle par le signal, compact, centré à τ 4,35 de l'hydrogène équatorial en "α" de ce groupement. Le déplacement à τ 8,95 du singulet du méthyle 19 est en faveur d'une position 5α de l'atome d'halogène ([33,48,49]).

Son spectre de masse confirme la formule brute et les positions en 5 et en 6 des groupements fluor et alcool par un pic à m/e 144.

Ce dérivé semble donc correspondre à la fluorhydrine résultant de l'ouverture diaxiale de l'époxyde **57** et répondre à la structure du diméthylamino-3β fluoro-5α conane ol-6β **63**.

ACTION DE BF_3 SUR LE DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5α,6α CONANE

• L'action ménagée du réactif dans les mêmes conditions que ci-dessus, laisse ici l'époxyde **58** inchangé.

• En présence d'un excès de réactif et pendant 24 h.

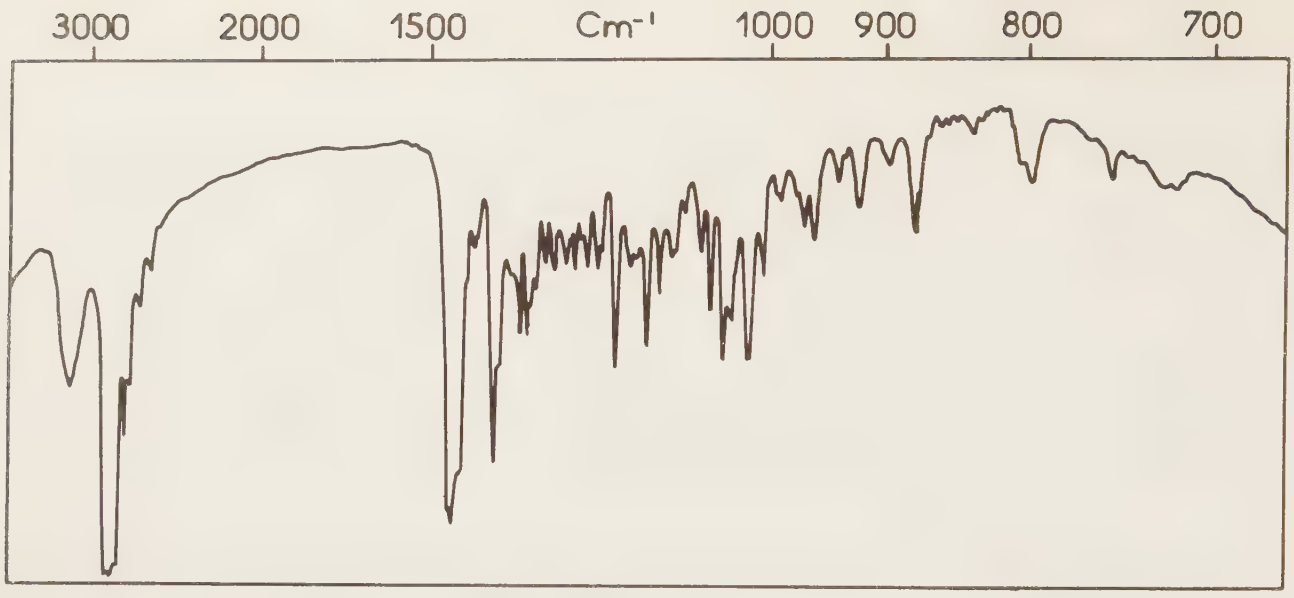
La réaction conduit à un mélange de deux produits que la chromatographie sur colonne permet de séparer.

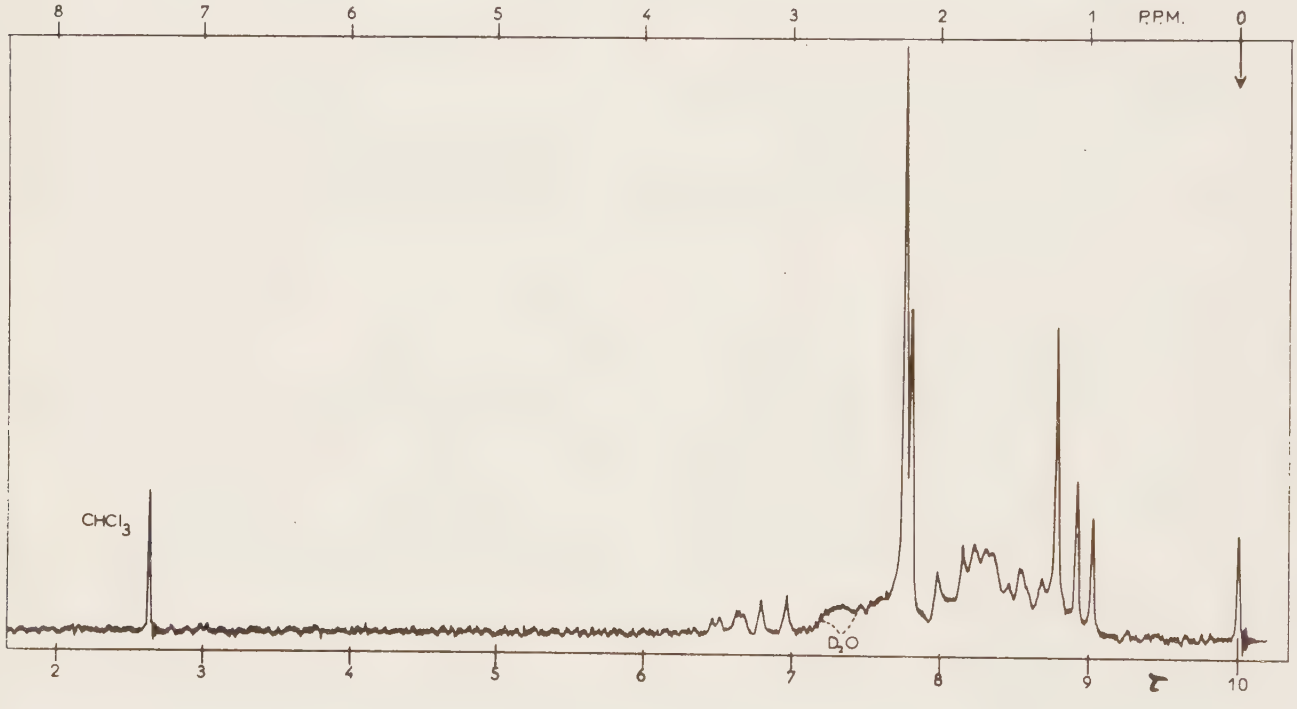
- Le dérivé le moins polaire est identifié à la cétone **61** précédemment obtenue à partir de l'époxyde-5β, 6β **57**. Un tel résultat est contraire aux données de HENBEST ([72]) car le diméthylamino-3β conane-5β one-6 **64** est en principe attendu dans cette réaction.

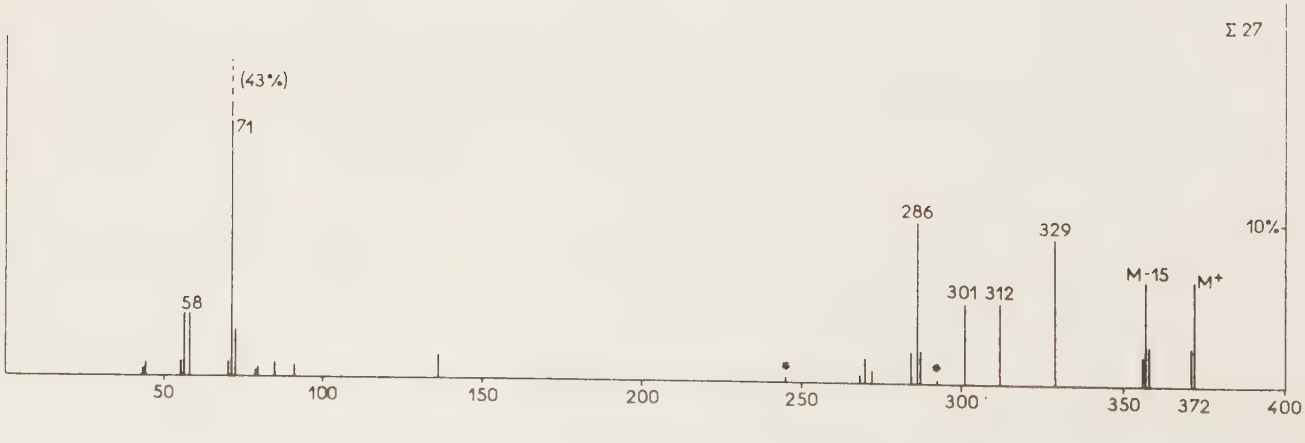
  En fait, cet isomère est sans doute peu stable et la chromatographie sur colonne d'alumine, ou l'extraction en milieu alcalin, l'isomérise en la cétone **61** de stéréochimie 5α. Ces faits ne sont pas en contradiction avec les observations de HENBEST qui isomérise la coprostanone-6 en cholestanone-6 par passage sur alumine alcaline ([72 a]).

- Le dérivé le plus polaire représente 60 % du produit total de la réaction et cristallise dans l'acétone. L'analyse conduit à la formule brute C_{24} H_{40} O N_2.

  Son spectre infra-rouge présente une absorption à 3250 cm^{-1} attribuable à une liaison OH. L'absence de vibration dans la région des carbonyles, liée à la formule brute en C_{24} H_{40}..indique la présence probable d'une double liaison.







Données spectrales du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conanène-9(10) ol-6α **65**

Son spectre de résonance magnétique nucléaire ne met en évidence aucun proton oléfinique, ce qui permet de penser à une double liaison tétrasubstituée. Il confirme la présence d'une fonction alcool [signal d'un hydrogène à τ 3,35 disparaissant par deutériation] qui doit être secondaire et équatoriale [multiplet étalé d'un hydrogène, centré à τ 6,58, en "α" de l'hydroxyle]. Le signal d'un méthyle tertiaire est fortement déplacé vers les champs faibles [singulet à τ 8.78].

Son spectre de masse confirme la formule brute et l'insaturation [m/e 372=M^+, 6,5 % de Σ_{27}]. Les pics à m/e 357=M-15 (6,5 %) et m/e 71 (43 %) indiquent un hétérocycle de type conane. On ne relève dans ce spectre aucune des coupures attendues pour un diméthylamino-3 stéroïde, on y note par contre les pics suivants :

m/e 329 = M-43 (9 %) m/e 301 = M-71 (5 %)
m/e 312 = M-45-15 (5 %) m/e 286 = M-71-15 (10 %)

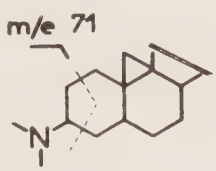
ainsi que l'importance du pic m/e 71.

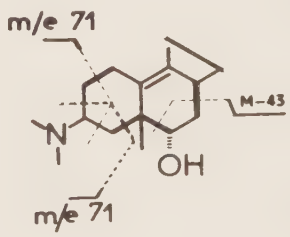
La perte de 43 unités de masse peut s'expliquer par le départ d'un ion de type céténique par coupure allylique :

$\overset{+}{O} \equiv C - CH_3$ ou $H\overset{+}{O} = C = CH_2$

celle de 45 unités de masse par le départ de diméthylamine.

En l'absence du pic à m/e 84 il est permis de supposer qu'une partie de l'ion m/e 71 peut avoir pour origine le groupement diméthylamino, ce qui implique une coupure anormale, sans doute ici encore d'origine allylique, analogue à celle observée en présence d'un cyclopropane-9,10,19 [75] :

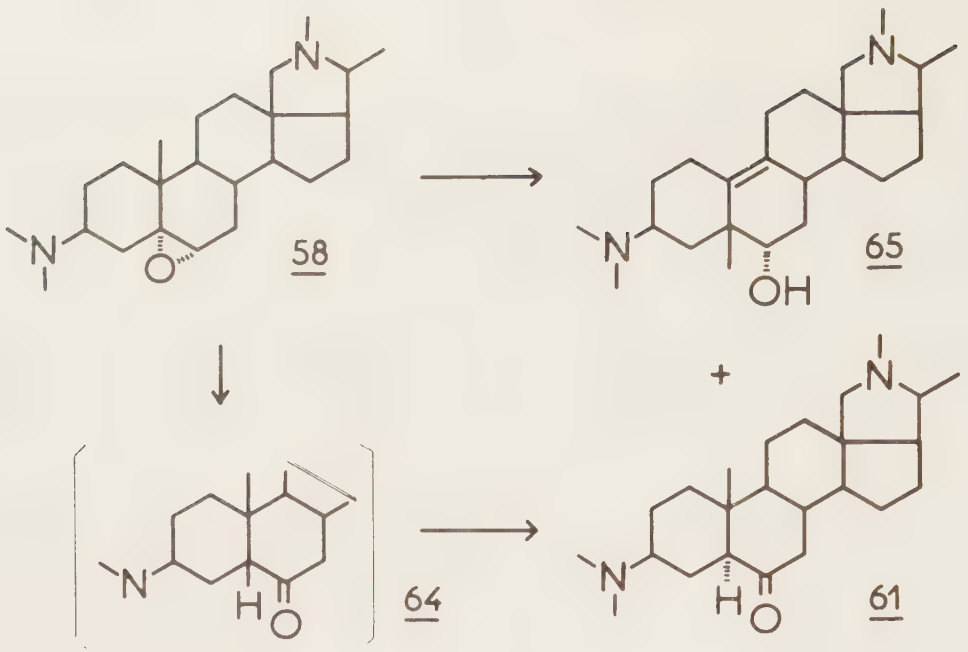




L'ensemble de ces données nous conduit à imaginer l'hypothèse de structure **65** [76] qui est compatible : avec un alcool 6α équatorial, avec le déplacement du signal du méthyle tertiaire vers les champs faibles (R.M.N.) et enfin avec les hypothèses de coupures allyliques envisagées.

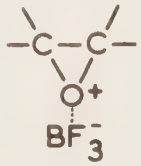
Cette hypothèse s'appuie également sur les résultats obtenus par DAUBEN [77a,b] et par SORM [77c] par action de l'éthérate de trifluorure de bore sur un époxy-5α,6α B-*nor* stéroïde.

L'action prolongée d'un excès de trifluorure de bore sur le diméthylamino-3β époxy-5α,6α conane **58** semble donc conduire au diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conanène-9(10) ol-6α **65**. Cette hypothèse sera confirmée ultérieurement (chap. VI p. 63)



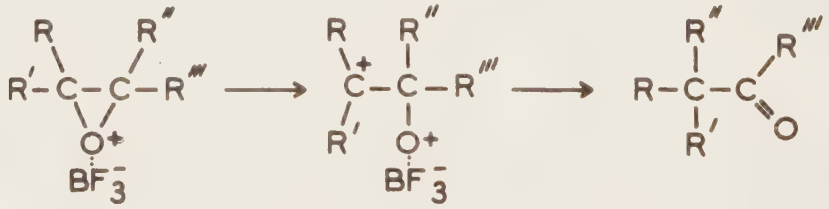
DISCUSSION DES RESULTATS

On trouvera dans les articles de WINSTEIN & HENDERSON [78] et de PARKER & ISAACS [64] un exposé général sur l'action des acides de LEWIS sur les époxydes. Dans le cas du trifluorure de bore, les réactions se font à partir d'un complexe entre l'époxyde et le catalyseur [74b] :

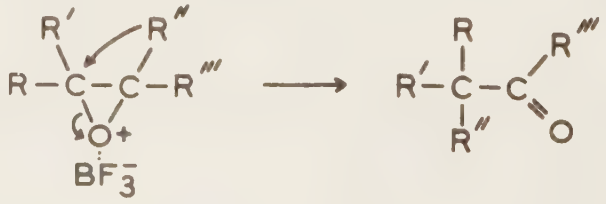


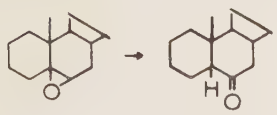
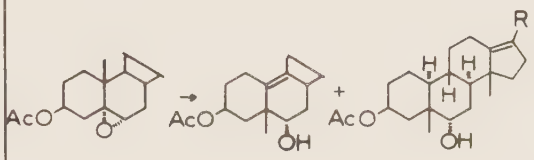
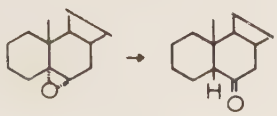
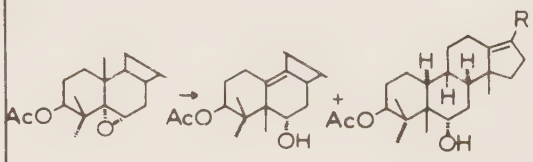
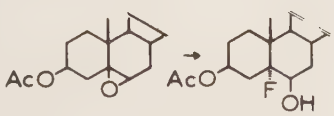
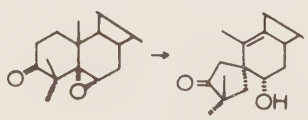
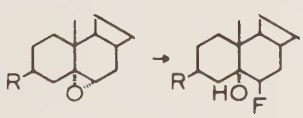
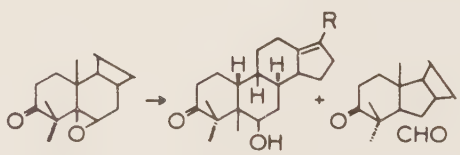
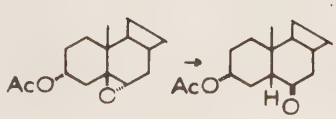
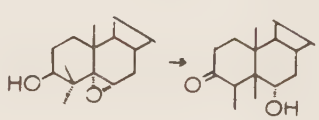
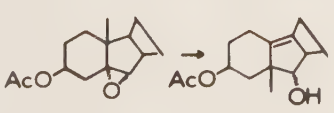
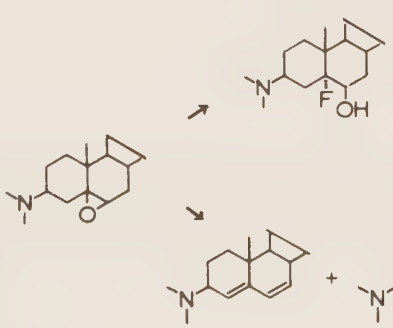
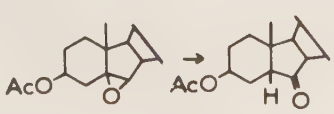
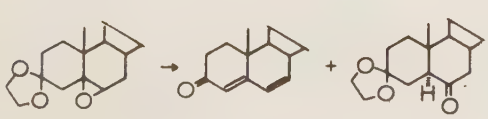
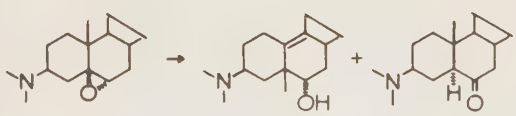
Ce stade de transition à caractère ionique peut ensuite évoluer de deux façons :

1) - soit selon un mécanisme comportant deux étapes avec un intermédiaire ionique



2) - soit selon un mécanisme concerté en une seule étape :



Ex.		Réf.	Ex.		Réf.
I		72	IX		80
II		72	X		80
III		72	XI		80 81
IV		72	XII		81
V		72	XIII		
VI		77a	XIV		*
VII		77b	XV		*
VIII		80	XVI		*

Dans le cas d'époxy-5,6 stéroïdes trisubstitués il est bien établi [72,79] que l'attaque se fait sur la liaison la plus polaire, c'est à dire, en l'absence de toute action extérieure au cycle époxydique, selon la liaison -O-C5, la stabilité de la charge positive étant proportionnelle au degré de substitution du carbone considéré.

L'intérêt présenté par ces réactions catalysées par des acides de Lewis est grand en série stéroïdique où les études conformationnelles sont en principe facilitées par l'enchaînement rigide des cycles. Cet intérêt s'est, très récemment, concrétisé par de nombreuses publications parues en 1965 et 1966. Parmi les travaux les plus importants ceux de Kirk & Hartshorn [80] ont porté sur les époxy-4,5 puis sur les époxy-5,6 stéroïdes trisubstitués et tétrasubstitués. Dauben [77a,b] et Sorm [77c] ont appliqué ces réactions aux époxy-5,6 B-*nor* stéroïdes, et Halsall & Jones [81] aux gemdiméthyl-4,4' époxy-5,6.stéroïdes L'ensemble des résultats concernant les époxy-5,6 stéroïdes trisubstitués est rassemblé dans le tableau VI.

L'examen de ce tableau appelle quelques commentaires : la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature montre qu'il convient de tenir compte des conditions réactionnelles. On remarque en effet que :

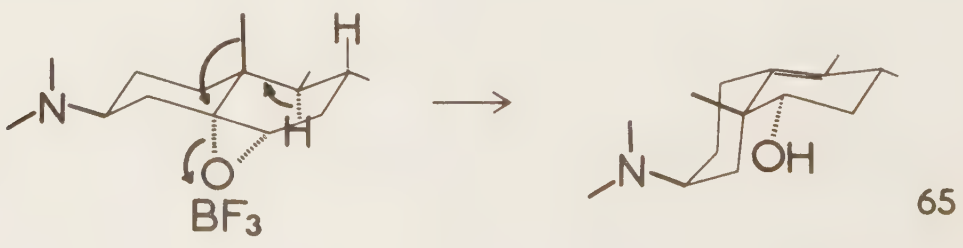
- **l'action ménagée du réactif**, conduit préférentiellement aux dérivés diaxiaux d'ouverture nucléophile classique, c'est à dire aux fluorhydrines. Cette réaction nécessite la présence d'un substituant polaire au voisinage du cycle époxyde. Si la configuration de l'époxyde est favorable (époxyde-5β,6β) le substituant peut n'avoir qu'un effet inducteur faible : exemple XIV ; dans le cas contraire (époxyde-5α, 6α) la présence d'un substituant à effet inducteur marqué est nécessaire : exemple IV.

Il convient, peut-être, de considérer la formation de fluorhydrine comme un élément anormal de la réaction : Bowers & Ringold [82] ont en effet montré que l'éthérate de trifluorure de bore contenait de l'acidefluorhydriqueassocié au réactif sous forme de HBF_4.

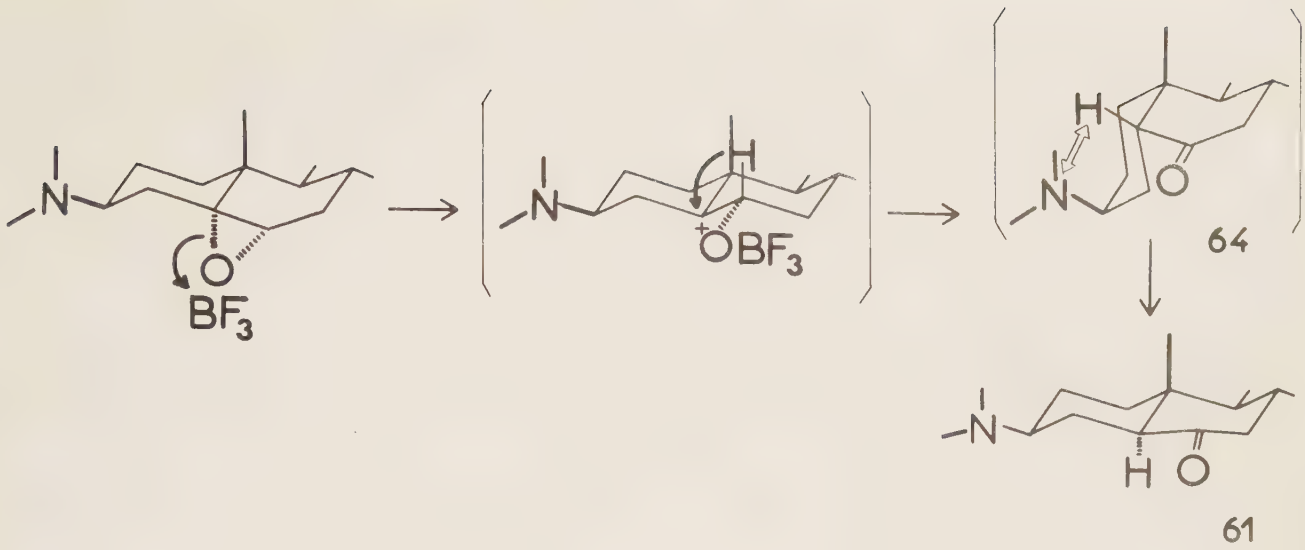
- **un excès de réactif** conduit toujours à des transpositions qui peuvent se faire selon l'un ou l'autre des mécanismes précédemment évoqués :

✳ *Epoxyde-5α,6α :*

Dans l'exemple XVI les deux mécanismes sont sans doute présents au cours de la réaction. Il est possible d'imaginer un mécanisme ionique dans le cas ou la transposition conduit au dérivé cétonique **61** alors qu'il est probablement concerté pour conduire au dérivé hydroxylé insaturé **65** :



65



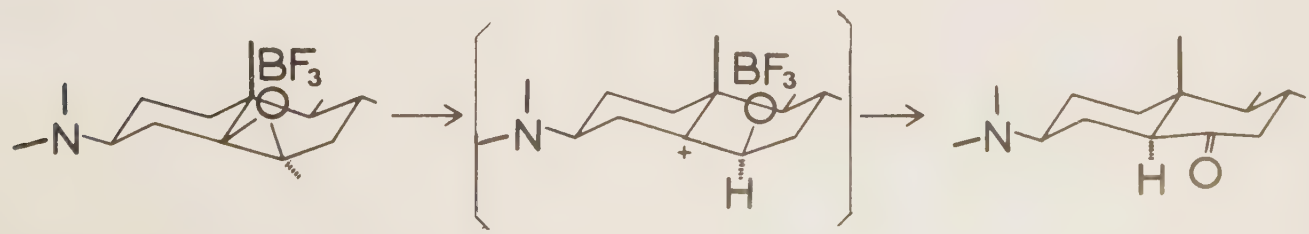
Nous avons vu plus haut que le dérivé cétonique de stéréochimie 5β **64** était attendu au lieu du dérivé 5α obtenu **61** : il semble que la conformation axiale prise par le groupement diméthylamino-3β dans **64** favorise l'isomérisation, sur alumine neutre, pour conduire à un groupement diméthylamino -3β équatorial dans **61**.

La prédominance de formation du dérivé **65** (65 %) est en faveur d'un mécanisme concerté et nous pensons en fait que la formation de la cétone **61** selon le mécanisme ionique, n'est dûe qu'à une déviation de la réaction en raison de la très forte intéraction, 1,3 diaxiale, existant entre les groupements méthyl-5β et diméthylamino-3β.

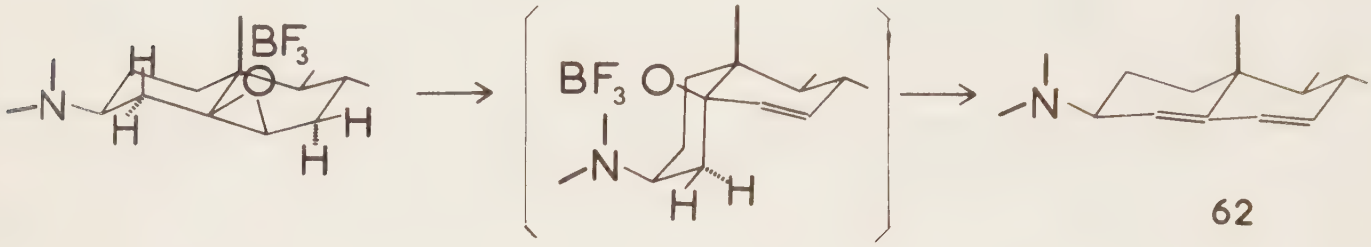
Dans cet exemple XVI la facilité relative de migration des substituants de la molécule (en l'occurence le méthyle 19 par rapport à l'hydrogène en C_6) a donc déterminé le processus de transposition.

* *Epoxyde-5β,6β :*

Dans l'exemple XV l'obtention du dérivé cétonique **61** s'explique par la rupture de la liaison -O-C_5 conduisant, par un mécanisme probablement ionique, à la cétone de stéréochimie 5α. Ici la migration de l'hydrogène en C_6 est aisée en C_5, alors que celle du méthyle 19 est empêchée par la stéréochimie de l'époxyde initial. (Notons à ce propos que la liaison C_1-C_{10} est la seule à être antiparallèle de la liaison qui se rompt -O-C_5 : cette remarque est sans doute à rapprocher de l'exemple XI où cette notion d'antiparallèlisme n'est pourtant pas respectée).

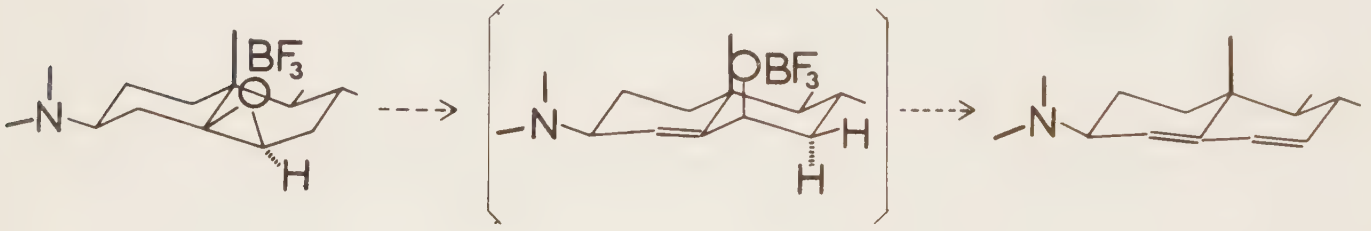


Par contre dans ce même exemple XV la formation du dérivé diénique **62** ne peut s'expliquer aisément que par une attaque de la liaison-O-C6. La très faible proportion de ce dérivé obtenue, révèle le caractère exceptionnel de cette rupture dans le cas d'époxyde-5,6 trisubstitué. Le mécanisme peut être envisagé de la façon suivante :



Cette réaction peut être facilitée par les conformations axiales prises successivement par les deux hydrogènes 7*a* puis 4*a* et par le caractère tertiaire du substituant en C5 qui en favorise l'élimination.

Le mécanisme envisagé dans la figure ci-dessous montre que les conditions favorables évoquées à l'instant ne sont pas réunies dans le cas d'une attaque selon -O-C5 de l'époxyde :



En résumé :

Nos résultats recoupent les plus récents travaux, de KIRK en particulier. Le rôle d'un substituant diméthylamino-3β semble lié à un effet inducteur faible et à un effet stérique important. La transposition est limitée, dans nos molécules, au stade d'une double liaison stabilisée en position 9,10 : la poursuite des transpositions jusqu'en 8,9 ou 8,14 n'a pas lieu et la présence de l'hétérocycle azoté pourrait être à l'origine de ce résultat par suite des contraintes qu'elle crée au niveau du cycle C.

Le processus adopté pour la transposition d'un époxyde donné semble lié à trois facteurs principaux :

- conditions réactionnelles, et pour un solvant donné ([73,80]) concentration en réactif,
- sens de l'ouverture du cycle époxydique,
- aptitude à migrer des constituants de la molécule.

Dans des conditions réactionnelles conduisant à une transposition, le sens de l'attaque est déterminé, de la même façon que sous l'action du réactif nucléophile AlH_4^-, d'une part par la présence d'un substituant proche de l'époxyde, d'autre part par la nature même de celui-ci (stéréochimie et degré de substitution).

Le mécanisme de transposition, ionique ou concerté, est fonction de la formation et de la stabilisation possibles d'une charge positive.

Trois types de dérivés semblent devoir coexister dans de telles réactions : dérivés fluorés, dérivés cétoniques et dérivés hydroxylés insaturés. Leurs proportions relatives sont liées aux conditions réactionnelles et en particulier aux facteurs temps et concentration en éthérate de trifluorure de bore.

CHAPITRE VI

TRANSPOSITIONS DE LA CONESSINE EN MILIEU ACIDE

L'action de l'acide sulfurique concentré à 0° sur l'**holaline 38** ou diméthylamino-3β conane ol-5α a été évoquée au cours du chapitre II : au lieu du dérivé de déshydratation attendu, c'est à dire la **conessine,** une base non cristallisable dans les solvants usuels a été isolée, dont les spectres de masse et de résonance magnétique nucléaire indiquent l'isomérie avec cet alcaloïde .

Il était intéressant de comparer cet isomère avec un produit obtenu par Siddiqui [83a] par un traitement analogue (acide sulfurique à 0°) à partir de la **conessine** et dénommé : **isoconessine.** La structure de cet isomère, qui est en fait identique à celui que nous avons obtenu à partir de l'**holaline,** n'avait pas été établie jusqu'alors, bien qu'il fût connu de longue date.

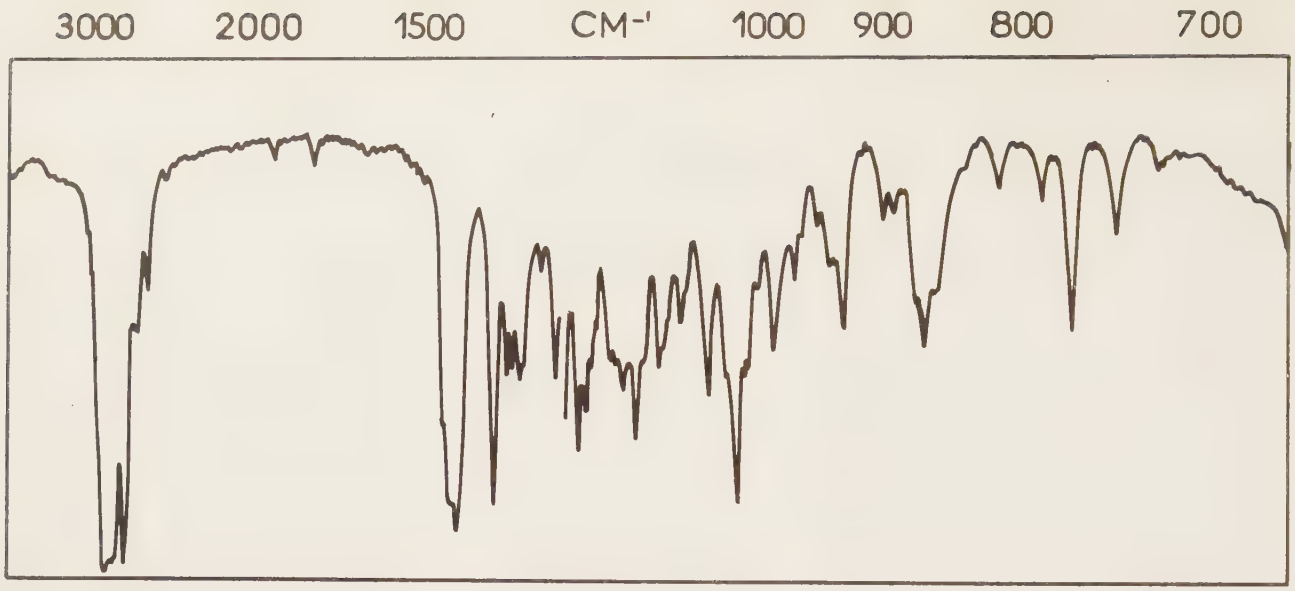
Cette structure sera établie par étude chimique et sa stéréochimie démontrée par synthèse partielle d'un nouvel isomère : l'**alloconessine** [76]. L'étude du mécanisme de transposition permettant de relier la **conessine** à l'**alloconessine** puis à l'**isoconessine** nous conduira à établir la structure de deux nouveaux isomères : l'un, la **néoconessine,** déjà isolé par Siddiqui [83c], l'autre, épimère du précédent et isolé pour la première fois au cours de ce travail , la **novoconessine** [84]

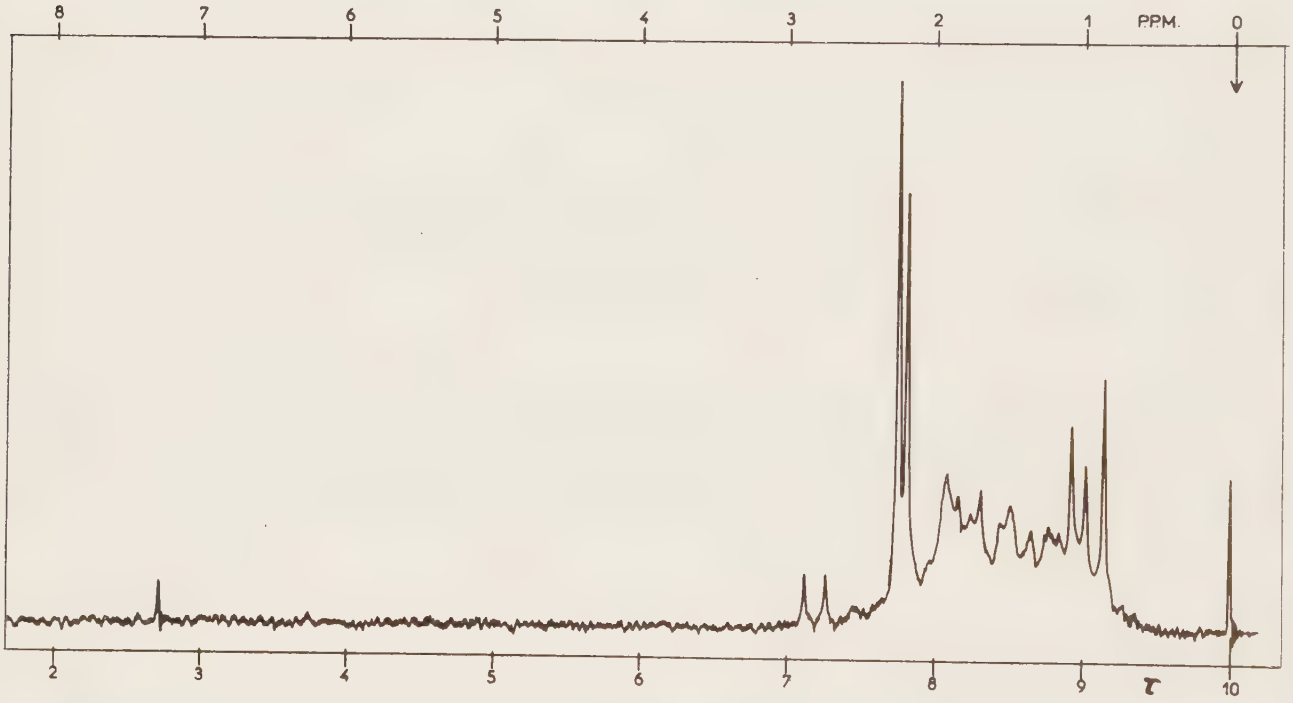
RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS

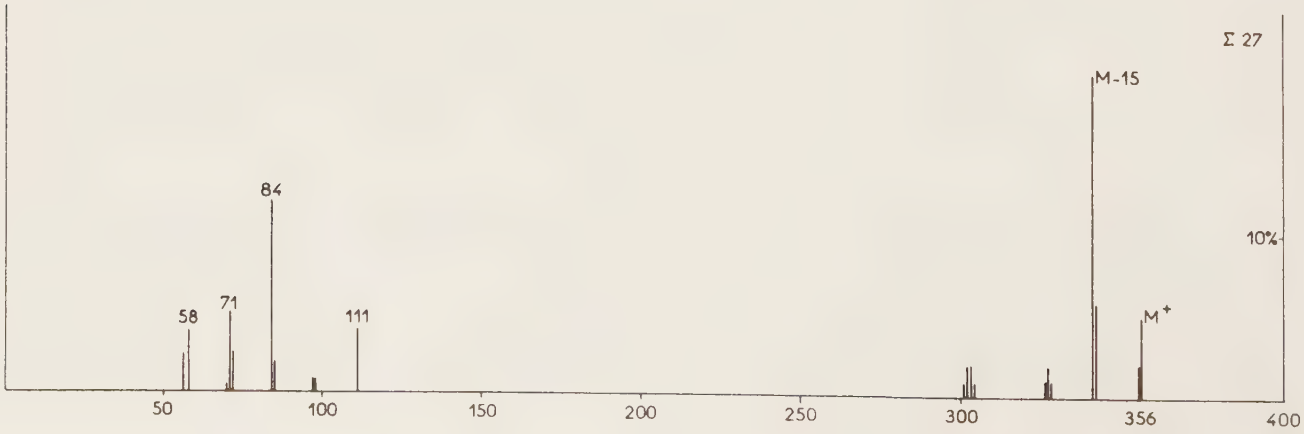
Trois groupes de chercheurs se sont intéressés à l'**isoconessine** et à la **néoconessine** dans le but d'aboutir, par leur intermédiaire, à la structure de la **conessine** elle-même. Ce sont :

- Siddiqui et coll. [83] qui les premiers isolent ces dérivés en 1935 et 1936,
- Haworth et coll. [85] et Bertho et coll. [86] qui poursuivent ces travaux entre 1951 et 1958. Leurs résultats peuvent être ainsi résumés :

- L'**isoconessine,** obtenue par traitement pendant 4 h. à 0° de la **conessine** par l'acide sulfurique concentré, est un isomère de cette base (Siddiqui [83a]). L'étude de la réaction d'Hofmann et celle des dérivés N-déméthylés de l'**isoconessine** indiquent que l'isomérie affecte la stabilité des méthyles liés à l'azote (Siddiqui [83b]) (Bertho [86]). La présence d'une double liaison (Siddiqui [83b]) différente de celle de la **conessine** et, d'après le spectre infra-rouge, tétrasubstituée, indique une position supposée en 8(9) ou 8(14) (Bertho [86]).







Données spectrales de l'isoconessine

La **néoconessine,** obtenue par traitement pendant 4 h. à 0° de la **conessine** par un mélange acide acétique-acide sulfurique, est isolée dans des conditions strictement définies. C'est un nouvel isomère, cristallisé, de la **conessine** qui, traité par l'acide sulfurique, conduit à l'**isoconessine** (SIDDIQUI : [83c]). La réaction d'HOFMANN donne une **néoconessiméthine** sans élimination du groupement diméthylamino La double liaison résiste à l'hydrogénation catalytique et à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux (HAWORTH : [85c]) Cette stabilité de la double liaison indique une position tétrasubstituée supposée, par étude du spectre infra-rouge et des rotations moléculaires, en 8(9) ou 8(14) (HAWORTH : [85a]) (BERTHO : [86]).

Il faut noter que l'intérêt de HAWORTH et de BERTHO pour ces dérivés eut pour base la controverse opposant ces deux auteurs sur la position de la double liaison dans la **conessine** : HAWORTH soutenant une position en 5(6) aujourd'hui démontrée ; BERTHO soutenant une position en 7(8). L'argument principal de BERTHO était qu'une double liaison 7(8) dans un stéroïde s'isomérise facilement en position 8(9) ou 8(14), alors que pour les stéroïdes comportant une double liaison 5(6) seule l'isomérisation en dérivé *cyclo*-3*α*,5*α* était connue.

A - ISOCONESSINE

1 - ETUDE DE LA STRUCTURE PLANE

L'**isoconessine** est obtenue en respectant strictement le protocole décrit par SIDDIQUI [83a] et isolée sous forme de di-iodhydrate cristallisé. La base ne cristallise dans aucun des solvants usuels, le di-chlorhydrate ainsi que les dérivés de dégradation des fonctions aminées ont été préparés et comparés à ceux décrits par SIDDIQUI à fin d'identification.

SPECTRES DE MASSE ET DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

L'examen du spectre de résonance magnétique nucléaire confirme, par l'absence de signal d'un proton oléfinique, la position tétrasubstituée de la double liaison. Il indique la présence de trois méthyles portés par deux azotes, et de deux méthyles portés par des carbones : l'un secondaire, méthyle 21 ; l'autre tertiaire et déplacé vers les champs forts (τ9,15) par rapport à la **conessine** La présence d'un signal correspondant à la partie B du système AB formé par le méthylène en 18 de l'hétérocycle de la **conanine** indique que cet hétérocycle n'a pas été modifié dans l'**isoconessine.**

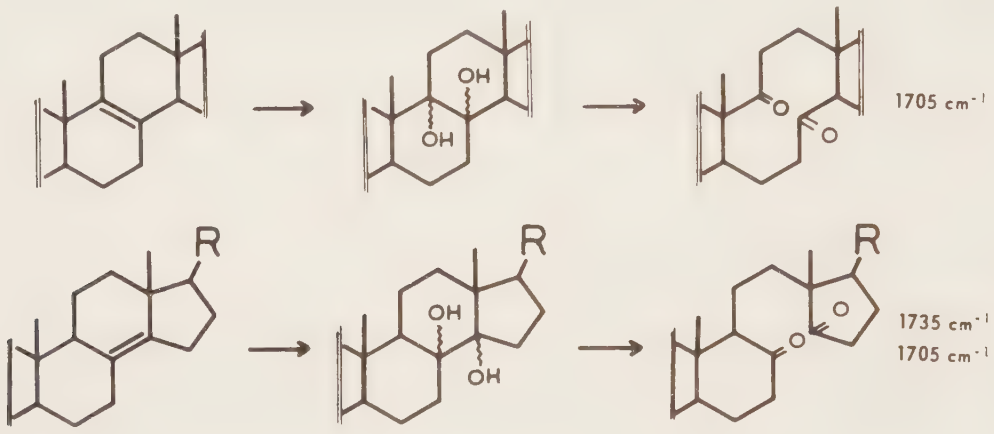
Le spectre de masse permet de contrôler l'isomérie (m/e 356=M^+) avec la **conessine.** Les pics à m/e 341=M-15 et m/e 71 confirment la présence de l'hétérocycle azoté. Un pic à m/e 84 rend probable, mais non certaine, la présence d'un groupement diméthylamino en position 3. Ce spectre est caractérisé par un pic à m/e 111, ce qui le différencie de celui de la **conessine,** cet ion ne correspondant pas à une coupure classique dans la série du diméthylamino-3 conane [29].

ETUDE DE LA DOUBLE LIAISON

Si, dans l'**isoconessine,** la structure du conane est inchangée, il est évident qu'une double liaison tétrasubstituée ne peut être qu'en position 8(9) ou 8(14). En fait nous verrons plus loin

que l'isomérisation est le résultat d'une transposition plus complexe, et l'on ne doit pas rejeter l'hypothèse d'un stéroïde *nor*-19 et la possibilité d'une double liaison en 9(10). La présence d'un ion m/e 84 dans le spectre de masse de l'**isoconessine**, caractérisant un groupement diméthylamino-3 (ou -2), n'est pas en faveur de cette position 9(10) qui devrait conduire à une coupure allylique avec formation d'un ion m/e 71 comme dans le cas de l'alcool **65**.

La distinction entre les positions 8(9) et 8(14) d'une double liaison, a été résolue de façon très élégante par CASTELLS & MEAKINS [87] : la *cis*-hydroxylation de la double liaison par le tétroxyde d'osmium, suivie d'oxydation du diol par le tétracétate de plomb, conduit à une *séco*-dicétone. L'étude du spectre infra-rouge de celle-ci permet de localiser sans ambiguité la double liaison originelle :



Le caractère basique de l'**isoconessine** nous conduit à préparer une molécule neutre pour réaliser la *cis*-hydroxylation : la **N,N'-dicyanoisoconimine 67** est obtenue, selon VON BRAUN [35], par action du bromure de cyanogène, dans le benzène anhydre à reflux sur l'**isoconessine 66**. L'action du tétroxyde d'osmium sur **67** conduit au diol **68** qui, oxydé par le tétracétate de plomb, donne la *séco*-dicétone **69** : le spectre infra-rouge de ce dérivé présente une absorption unique à 1712 cm^{-1} qui permet d'exclure la position 8(14) de la double liaison dans l'**isoconessine**.

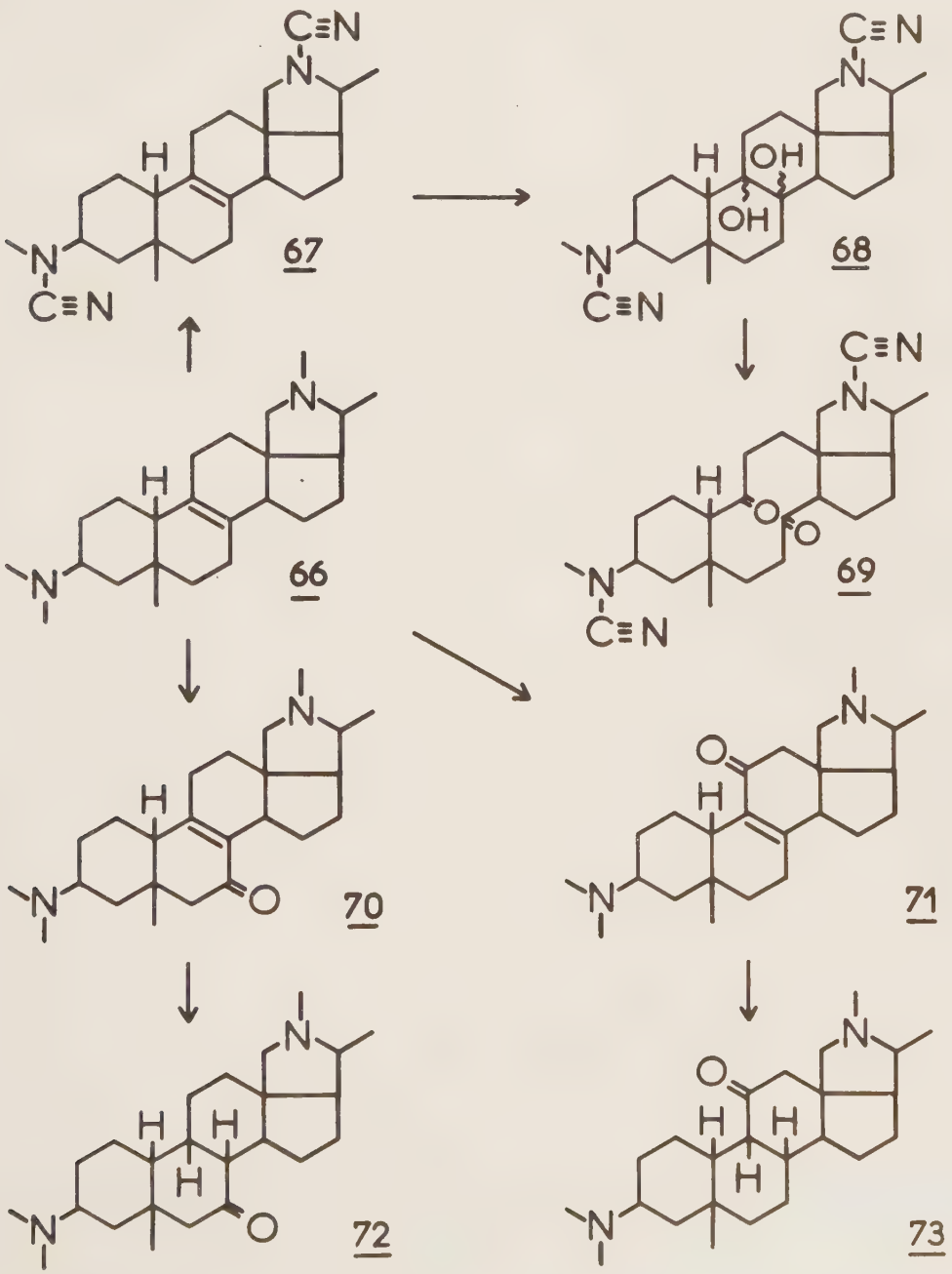
OXYDATION CHROMIQUE DE L'ISOCONESSINE

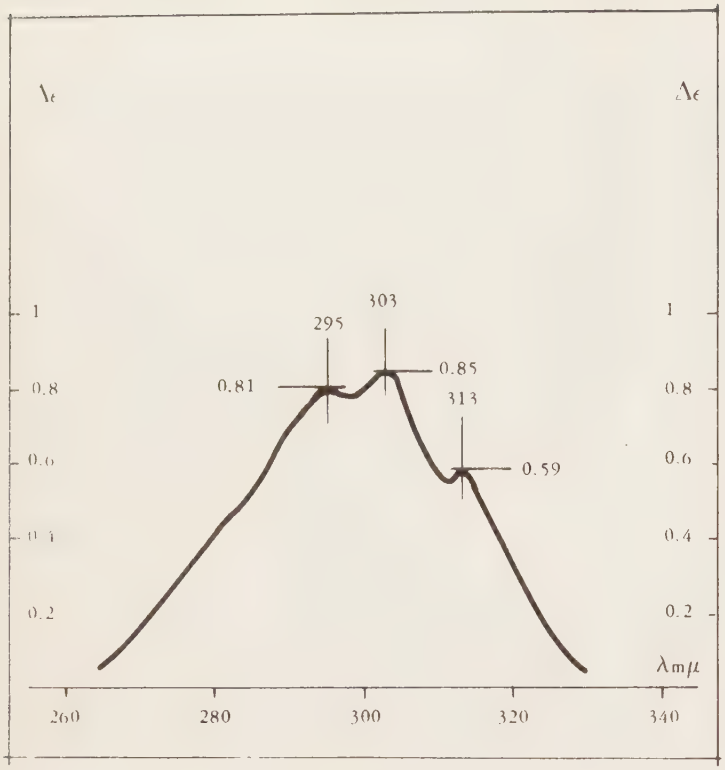
Une méthode connue, pour déterminer la position d'une double liaison tétrasubstituée dans un stéroïde, est l'oxydation chromique des méthylènes en "α" de cette double liaison conduisant à des cétones conjuguées.

L'oxydation chromique de l'**isoconessine** dans l'acide acétique permet d'obtenir deux produits **70** et **71** qui sont séparés par chromatographie sur colonne. Les spectres infra-rouge et ultra-violet de ces dérivés montrent qu'il s'agit de cétones conjuguées portées par des cycles au moins hexatomiques.
[I.R. : 1670 cm^{-1} ; U.V. : λ 251 mμ $\pm$ 1, ϵ 8 à 9.10^3].

La réduction des cétones **70** et **71** par le lithium dans l'ammoniac redistillé selon BIRCH [88] conduit aux deux cétones **72** et **73** caractérisées par un spectre infra-rouge comportant les absorptions, à 1712 cm^{-1} et 1715 cm^{-1} respectivement, de cétones saturées.

L'examen des courbes d'absorption dichroïque circulaire de **72** et **73** semble indiquer une jonction *cis* des cycles concernés, B et C en l'occurence, avec une stéréochimie H-8β, H-9β. Les valeurs fortement positives observées, en particulier pour le dérivé **73**, sont en accord avec les diagrammes d'octant et les résultats récents de CRABBE [30b p. 127] :





Absorption dichroïque circulaire

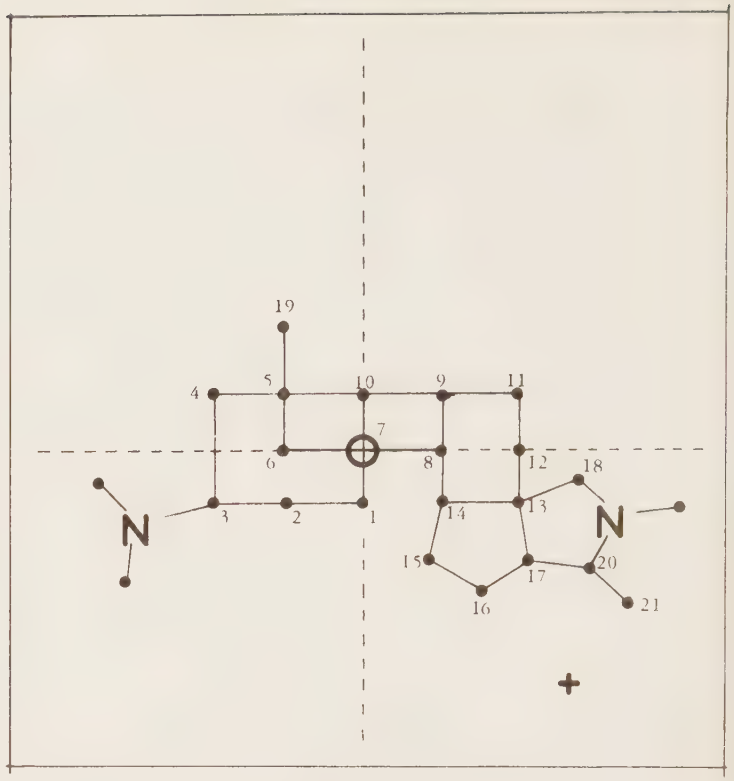
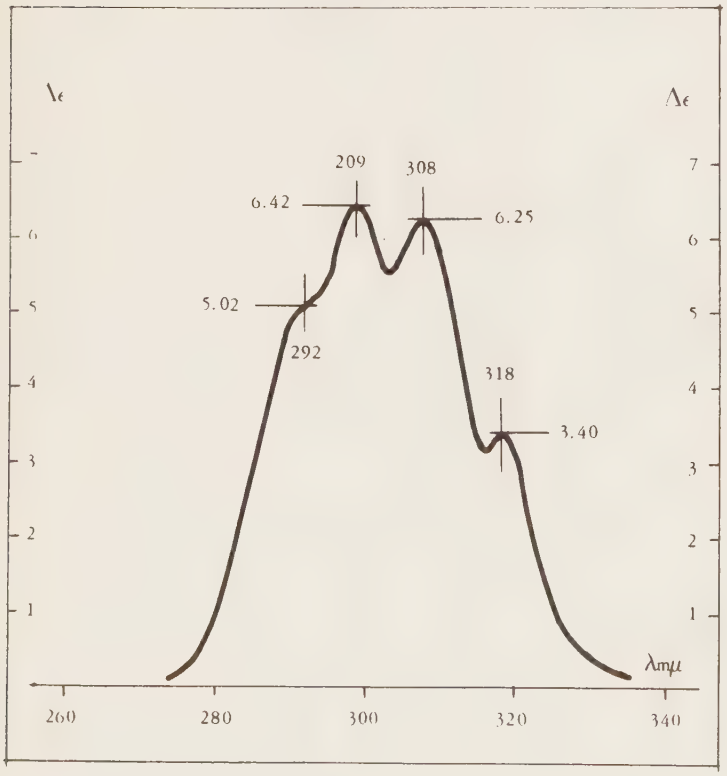


Diagramme d'octant

du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conane-8β,9β,10β one-7



Absorption dichroïque circulaire

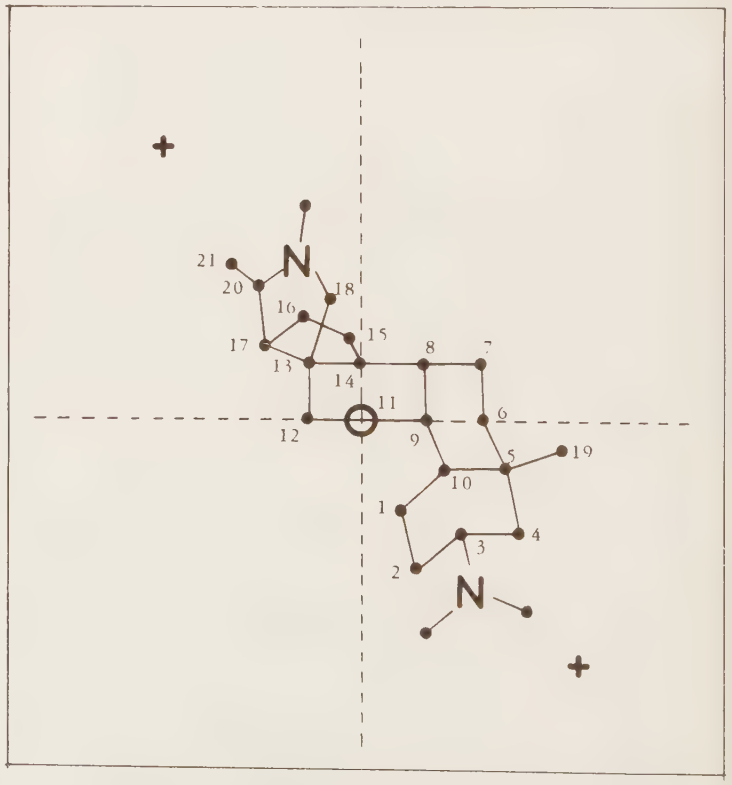


Diagramme d'octant

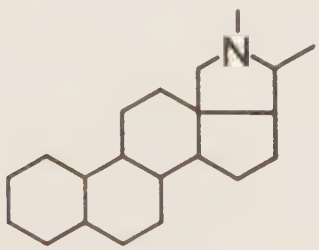
du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conane-8β,9β,10β one-11

Dans le cas d'une double liaison initiale en position 9(10) les deux cétones auraient été en 1 et en 11, et la valeur positive des courbes d'absorption dichroïque circulaire est en contradiction formelle avec l'éventualité d'une cétone en position 1 qui doit en principe conduire à une courbe négative (30).

ETUDE DU CYCLE A ET DE LA JONCTION DES CYCLES A ET B

L'**isoconessine** traitée par le bromure de cyanogène dans l'éther anhydre à 0°, selon Von Braun (35), conduit au dérivé **74** identique à la **"cyano-iso-nor-iso-conessine"** de Siddiqui (83b), dont la saponification permet d'obtenir **75** identifié à l'**"iso-nor-iso-conessine"** décrite par ce même auteur. La désamination oxydative selon Ruschig (89) de **75** par action de la N-chlorosuccinimide, suivie d'hydrolyse sulfurique de la chloramine obtenue, donne la cétone **76** dénommée **isoconénone.** Le spectre infra-rouge de l'**isoconénone** montre, par une absorption à 1708 cm^{-1}, que le cycle A comporte au moins six atomes de carbones.

Ce résultat, ainsi que ceux obtenus précédemment par oxydation chromique et par l'étude de la position de la double liaison, indiquent que, dans l'hypothèse d'une double liaison localisée en 8(9), les trois cycles A, B et C sont nécessairement hexatomiques. Les spectrométries de masse et de résonnance magnétique nucléaire ayant montré que l'hétérocycle azoté ne semblait pas modifié, il est donc raisonnable de penser que l'**isoconessine** a un squelette dont la formule plane est la suivante :

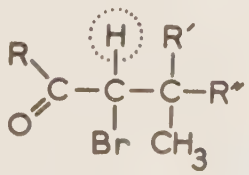


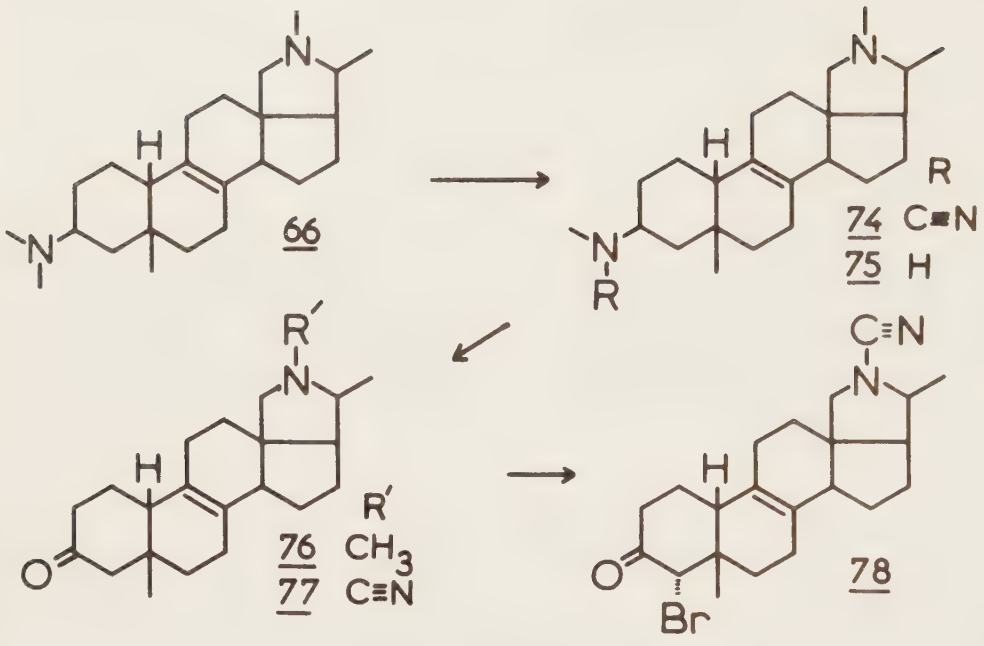
+

un CH_3 angulaire
un $N(CH_3)_2$ sur le cycle A
une double liaison

L'étude de la bromation de l'**isoconénone** complète ces résultats : la **N'-déméthyl N'-cyano isoconénone 77** ,molécule neutre obtenue par action du bromure de cyanogène dans le benzène anhydre à reflux sur l'**isoconénone 76** a été traitée par un équivalent de tribromure de phényltriméthylammonium (P.T.T.) (90) dans le tétrahydrofuranne anhydre.

Le produit de la réaction correspond au dérivé monobromé **78** $C_{22}H_{29}ON_2Br$. Son spectre infra-rouge indique le caractère équatorial de l'halogène [1743 cm^{-1} (91)]. Son spectre de résonance magnétique nucléaire est caractérisé par le signal d'un proton en "α" de l'halogène sous forme de singulet à τ 5,29. Le déplacement chimique de ce signal et l'absence de tout couplage avec des hydrogènes vicinaux indiquent (33 p.76) un enchaînement du type :





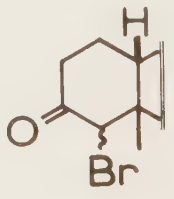
Deux hypothèses sont compatibles avec un tel résultat :

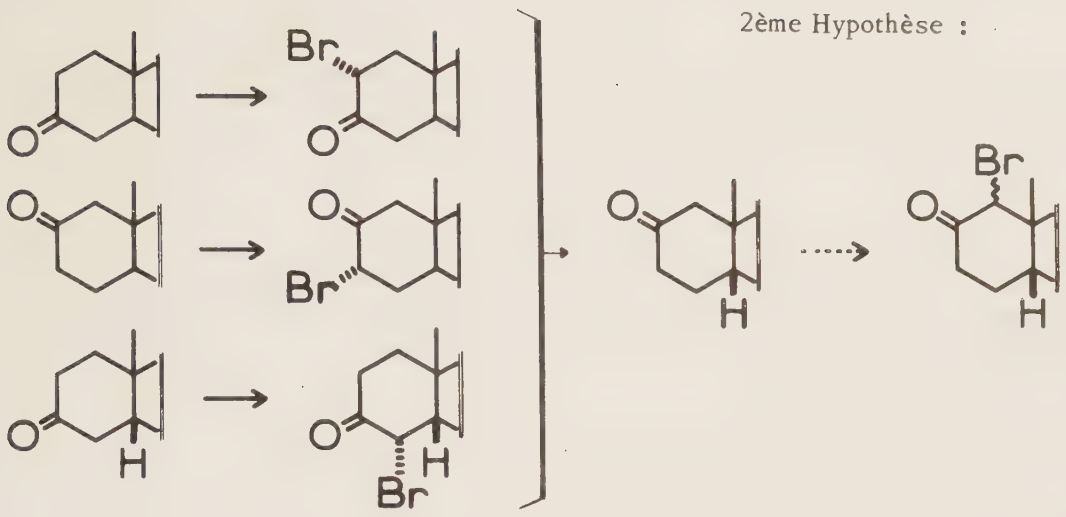
- première hypothèse : la fonction cétone est en position 3 et l'hydrogène mis en évidence est en 4 ; la position 5 est donc tétrasubstituée ce qui conduit à envisager la migration du méthyle 19 de C_{10} en C_5. La bromation en 4 du cycle A indique par ailleurs une jonction *cis* des cycles A et B *(44 p.286)*

- deuxième hypothèse : la transposition de la **conessine** peut conduire à une **isoconessine** comportant le groupement diméthylamino en position 2. La fonction cétone de l'**isoconénone** étant dans cette position, la bromation porterait sur le carbone 1. Dans ce cas le méthyle 19 serait toujours porté par le carbone 10.

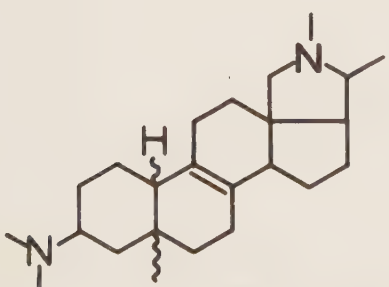
La jonction des cycles A et B peut également être estimée *cis* par analogie et par symétrie, avec la bromation des céto-3 stéroïdes :

1ère Hypothèse :

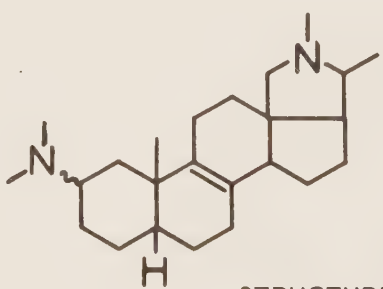




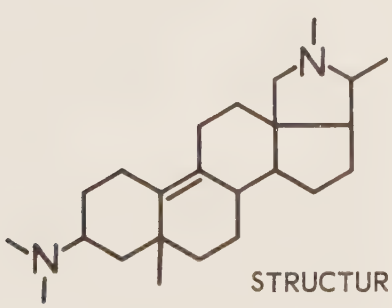
Dans la première hypothèse, avec migration du méthyle 19 en C_5, on pourrait de nouveau retenir la possibilité d'une double liaison en position 9(10). Cette troisième hypothèse, qui, pour des raisons précédemment évoquées, semble peu probable, ne peut être définitivement écartée et nous conduit à envisager pour l'**isoconessine** l'une des trois structures planes suivantes :



STRUCTURE I



STRUCTURE II



STRUCTURE III

SPECTROMETRIE DE MASSE DE L'ISOCONESSINE ET DE SES DERIVES D'OXYDATION

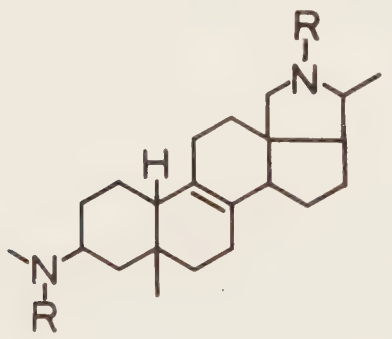
L'étude du spectre de masse de l'**isoconessine** permet de choisir parmi ces trois structures. Ce spectre est caractérisé par la présence d'un pic à m/e 111 et par l'absence du pic, associé à m/e 84, correspondant à la coupure de type "b" d'un diméthylamino-3 stéroïde, c'est à dire m/e 110 .

La première question qui se pose est de déterminer si cet ion m/e 111 contient le groupement azoté tertiaire porté par le cycle A? La saponification de la **dicyanoisoconimine 67** précédemment obtenue, conduit à l'**isoconimine 79.** Celle-ci est acétylée en **diacétylisoconimine 80** qui, réduite par l'aluminohydrure de lithium, donne la **diéthylisoconimine 81.** Le spectre de masse de ce dérivé est caractérisé par les pics suivants :

m/e 85 = 71 + 14 correspondant à l'hétérocycle du conane,

m/e 98 = 84 + 14
m/e 125 = 111 + 14 } correspondants à la fonction aminée portée par le cycle A

Ces résultats permettent d'inclure le groupement diméthylamino dans le pic m/e 111

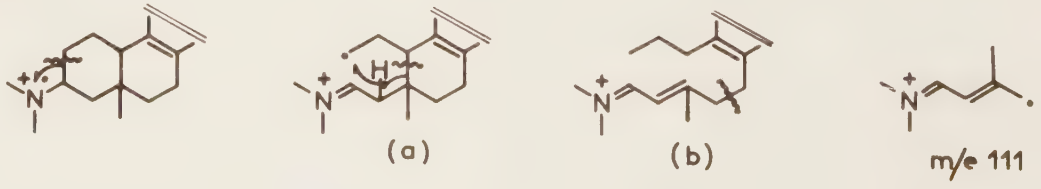


	R
66	CH_3
67	$C\equiv N$
79	H
80	$COCH_3$
81	C_2H_5

Les structures I et II, comportant une double liaison en 8(9), différent par les positions du méthyle 19 et du groupement azoté tertiaire. L'ion m/e 111, impair et ne contenant qu'un seul azote, est radicalaire. Cet ion doit correspondre au troisième pic caractéristique de diméthylamino-3 stéroïde saturé , par ex. : diméthylamino-3β prégnane ([1] p. 52), formé par un ion radicalaire m/e 97. L'augmentation de 14 unités dans le cas de l'**isoconessine** indique que cet ion comporte vraisemblablement un méthyle supplémentaire.

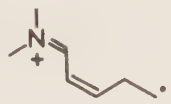
En fonction de ces données deux interprétations, correspondant à I et II respectivement, peuvent être dégagées, dont les schémas ci-dessous rendent compte :

- Hypothèse I



La coupure entre les carbones 6 et 7 est favorisée par une position doublement allylique dans l'intermédiaire (b) et conduit à l'ion m/e 111.

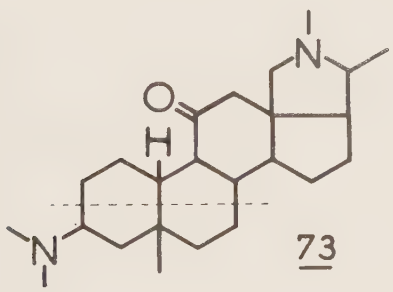
- De même, l'Hypothèse II pourrait conduire à l'ion :



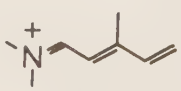
m/e 111

Cette interprétation semble incompatible avec ce qui est connu des fragmentations des diméthylamino-2 stéroïdes [29b p.43], mais n'est pas totalement aberrante, l'influence d'une double liaison 8(9) n'ayant dans ce cas, pas été déterminée à notre connaissance.

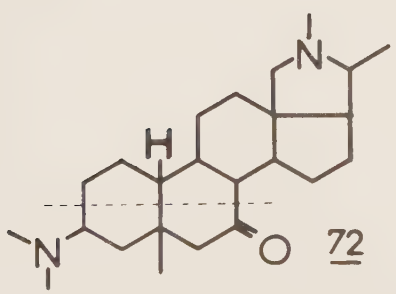
Les spectres de masse des cétones saturées **72** et **73** sont caractérisés respectivement par des pics m/e 138 et m/e 124. Il faut remarquer que dans ces cétones, l'absence de double liaison permet de comparer les fragmentations à celles, classiques, des stéroïdes saturés comportant un groupement diméthylamino en 3 ou en 2.



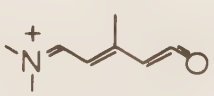
73



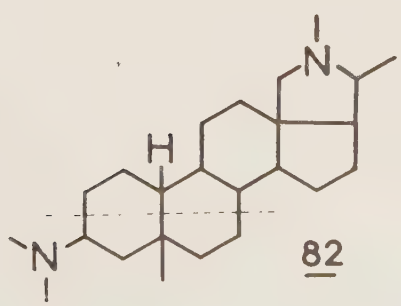
m/e 124



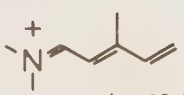
72



m/e 138



82



m/e 124

- La présence de ces ions dans les spectres de masse des deux cétones saturées correspondant à l'**isoconessine** permet d'éliminer la possibilité pour celle-ci de la structure II, la fragmentation, connue, des diméthylamino-2 stéroïdes saturés ne pouvant donner naissance à de tels ions.

- La structure III peut être éliminée par examen du spectre de masse de l'**isoconessine**, comportant un pic à m/e 84 correspondant au groupement diméthylamino : dans l'éventualité d'une double liaison en position 9(10) on devrait s'attendre à une fragmentation allylique conduisant à un ion m/e 71.

D'autre part les deux cétones résultant de l'oxydation chromique devraient être en position 1 et 11, il est difficile d'imaginer une fragmentation conduisant à l'ion m/e 138 à partir d'un céto-1 diméthylamino-3 *nor*-19 méthyl-5 stéroïde.

Une confirmation définitive de la structure I est apportée par l'étude du spectre de masse du dérivé **82** ou **dihydroisoconessine**, obtenu par réduction selon HUANG-MINLON [93] de la cétone **72** :ce spectre est caractérisé par un pic à m/e 124, le pic à m/e 138 disparaissant.

Ce résultat confirme d'une part la présence du méthyle 19 en C_5, d'autre part la présence d'un oxygène en 7 dans **72** et par conséquent la position en 8(9) de la double liaison dans l'**isoconessine**.

L'hypothèse I semble donc être la plus vraisemblable pour la structure plane de l'**isoconessine**. Afin de préciser la stéréochimie de celle-ci, la synthèse d'un nouvel isomère de la **conessine** répondant à l'hypothèse de structure III a été réalisée. Cette synthèse permettra d'établir que cet isomère constitue un intermédiaire dans la transposition de la **conessine** en **isoconessine** et d'envisager le mécanisme de celle-ci.

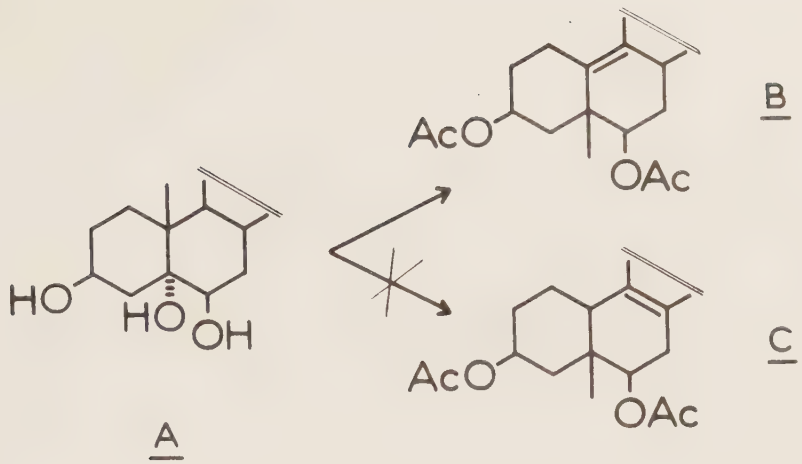
2 - ETUDE DU DIMETHYLAMINO-3β NOR-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

TRANSPOSITION DE WESTPHALEN

L'obtention de molécule stéroïque présentant la structure *nor*-19 méthyl-5β éne-9(10) peut être envisagée par l'intermédiaire de dérivés de transposition de WESTPHALEN [94].

En 1915, cet auteur, étudiant les réactions d'acétylation du cholestane triol-3β,5α,6β **A** traita ce produit par l'anhydride acétique à chaud en présence d'acide sulfurique et isola un dérivé de deshydratation reconnu alors comme anormal. HEILBRON [95] confirma ce résultat et LETTRE & MULLER [96] proposèrent en 1937 l'hypothèse d'une transposition de type WAGNER MEERWEIN [97] pouvant conduire au dérivé **B**. PETROW [98] avança en 1938 l'hypothèse de structure **C** pour revenir finalement [99] à celle proposée par LETTRE & MULLER.

La structure **B** fut confirmée par de nombreux auteurs [AEBLI [100] ; MIHINA [101] ; KIRK [102] et SNATZKE [103]] et l'étude conformationnelle réalisée par spectrométrie de résonance magnétique nucléaire [104] et absorption dichroïque circulaire [103b].



Des transpositions analogues ont été observées dans divers types de stéroïdes [époxydes 4,5 ou 5,6 (80,81,105,*), insaturation en 4,5 ou 5,6 (106), diméthyl-6,6' cholestène-4 one-7 (107), diacétoxy-4β,7β cholestane ol-5α (108)]. Ces transpositions ont pour caractères communs d'une part un milieu réactionnel acide, d'autre part la formation d'une charge positive au niveau du carbone 5 entrainant la migration du méthyle-19.

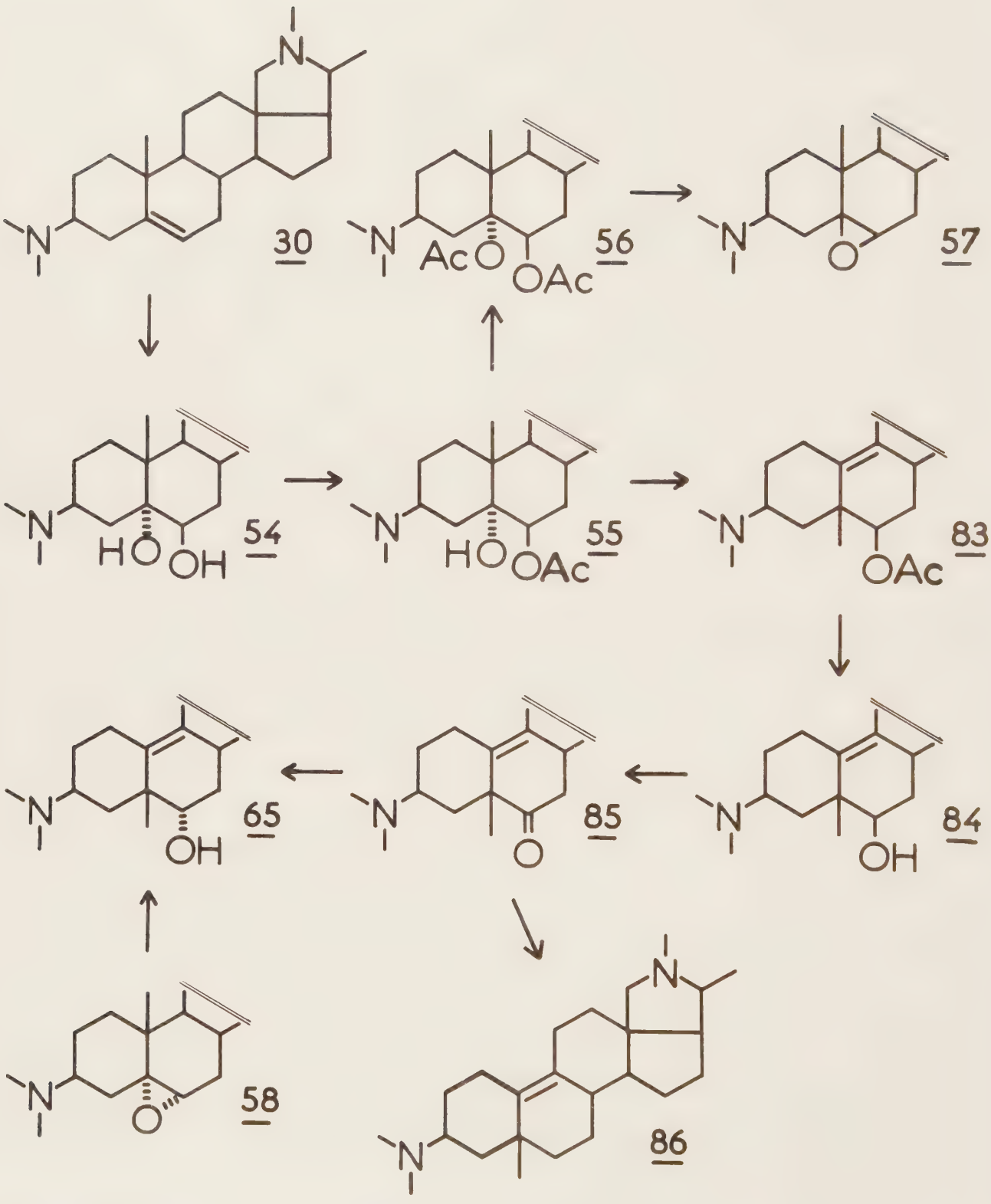
APPLICATION A LA SERIE DU CONANE : SYNTHESE DE L'ALLOCONESSINE

La matière première est le diméthylamino-3β acétoxy-6β conane ol-5α **55** qui a été précédemment préparé à partir de la **dihydrodihydroxyconessine 54**. Plusieurs protocoles de transposition utilisant l'anhydride acétique en présence d'acide sulfurique ou de sulfate acide de potassium, à des températures variables, ont été essayés :

- en présence de sulfate de potassium dans les conditions décrites par Petrow (109) le produit reste inchangé,
- en présence d'acide sulfurique à des températures variant entre 20° et 80° (102c) le produit transposé peut être isolé, mais des réactions colorées intenses ont lieu et le rendement reste faible,
- c'est à 0°, dans le mélange anhydride acétique/acide sulfurique, 9/1, selon le protocole établi par Rodig (110), que la réaction de transposition a lieu avec les meilleurs rendements.

N.B - Au cours de cette réaction des quantités minimes de diméthylamino-3β époxy-5β,6β conane **57** peuvent être isolées. L'obtention d'un tel dérivé est explicable par des conditions réactionnelles susceptibles de conduire à la formation du dérivé diacétoxy-5α,6β **56** qui donnerait en milieu alcalin, au cours de l'extraction, l'époxyde **57**.

L'ester transposé répond à la formule brute $C_{26}H_{42}O_2N_2$: la différence de rotation moléculaire de ce dérivé par rapport au produit de départ **55** est de +522°. Cette importante différence est en accord avec les données de la littérature, la transposition s'accompagnant d'une très forte augmentation du pouvoir


30
56
57
54
55
83
65
85
84
58
86

rotatoire ([101]) qui a d'ailleurs permis d'en étudier la cinétique ([102c]). Les données spectrales de ce dérivé sont en accord avec la structure, attendue, du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β acétoxy-6β conanène-9(10) **83**.

La saponification de cet ester conduit à l'alcool **84** qui par oxydation permet d'obtenir la cétone **85**. L'absorption dichroïque circulaire de ce dérivé est négative (λ 296,5 mμ $\Delta\epsilon$-3,03 ; 25° dioxanne) en accord avec les résultats de SNATZKE ([103b]).

La réduction de cette cétone **85** par le borohydrure de potassium conduit à un alcool différent de **84** et répondant, d'après les résultats de SUMMERS ([111]), à la structure du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conanène-9(10) ol-5α **65**. Cet alcool est en tous points identique à celui qui avait été obtenu par action de l'éthérate de trifluorure de bore sur l'époxyde-5α,6α **58** ce qui confirme l'hypothèse de structure alors proposée.

La réduction de la cétone **85** selon HUANG-MINLON ([93]) conduit au dérivé désoxo correspondant nommé **alloconessine** **86**. L'examen des données physiques montre, comme il fallait s'y attendre, que ce nouvel isomère de la **conessine**, répondant à l' hypothèse de structure III, est différent de l'**isoconessine**.

Il est important de remarquer que l'**alloconessine** a été obtenue en faisant appel à des réactions de mécanisme connu ne permettant d'avoir, à priori, aucun doute sur la structure, proposée, du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conanène-9(10) **86**. A titre de vérification cette base a été soumise à une série de réactions du même type que celles utilisées pour démontrer la structure plane de l'**isoconessine**.

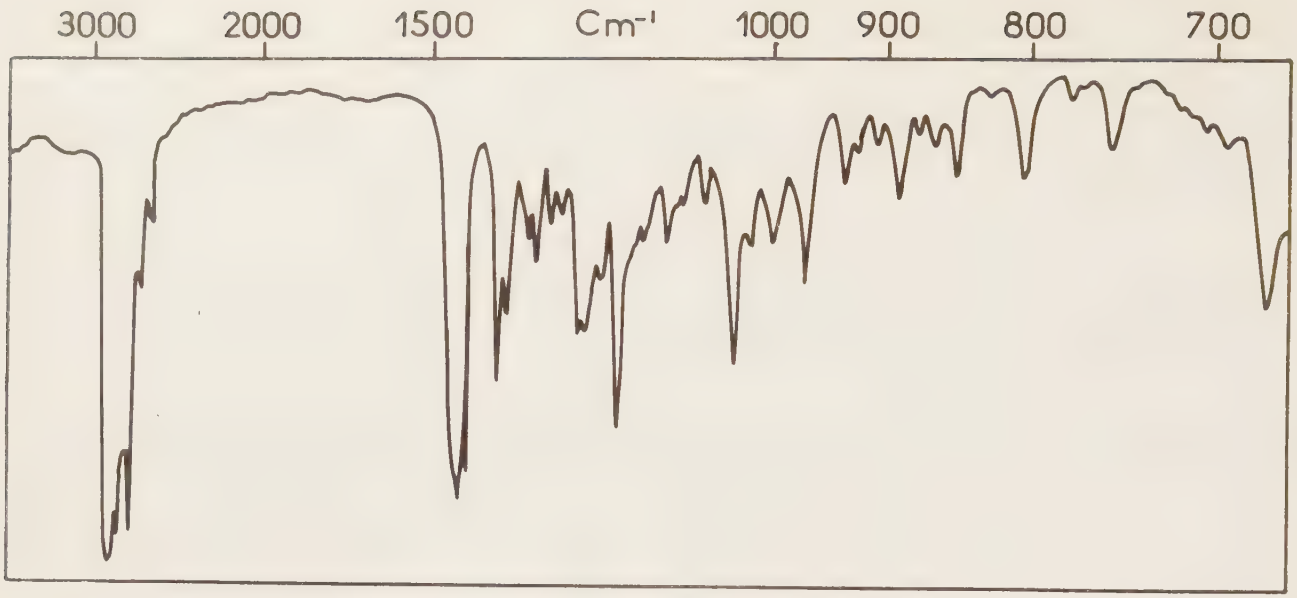
ETUDE CHIMIQUE DE L'ALLOCONESSINE

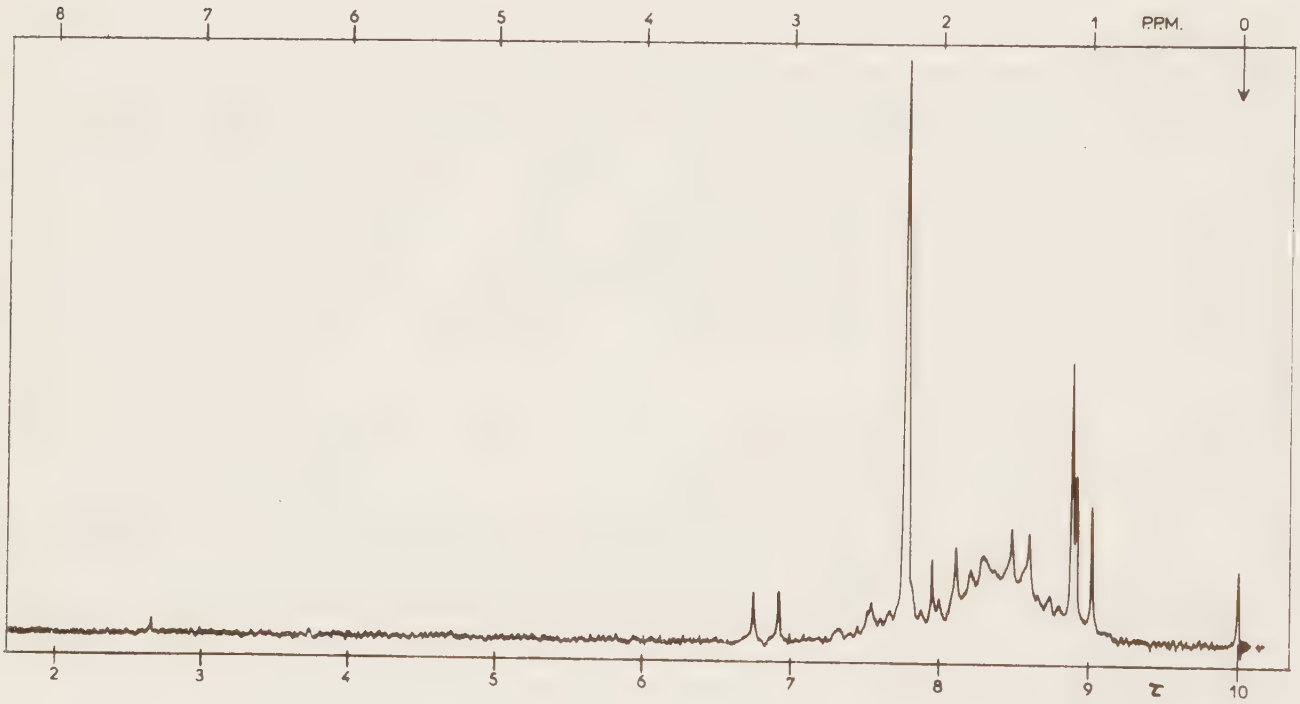
L'examen du modèle selon DREIDING de cette molécule révèle une interaction entre les substituants méthyl-5β et diméthylamino-3β qui sont 1,3 diaxiaux dans une conformation chaise du cycle A. Cette interaction est mise en évidence en soumettant l'**alloconessine** aux conditions de la réaction d'HOFMANN : le résultat négatif obtenu, indique une déformation de ce même cycle A amenant, au moins dans le dérivé quarternaire, le substituant en 3β dans une conformation équatoriale.

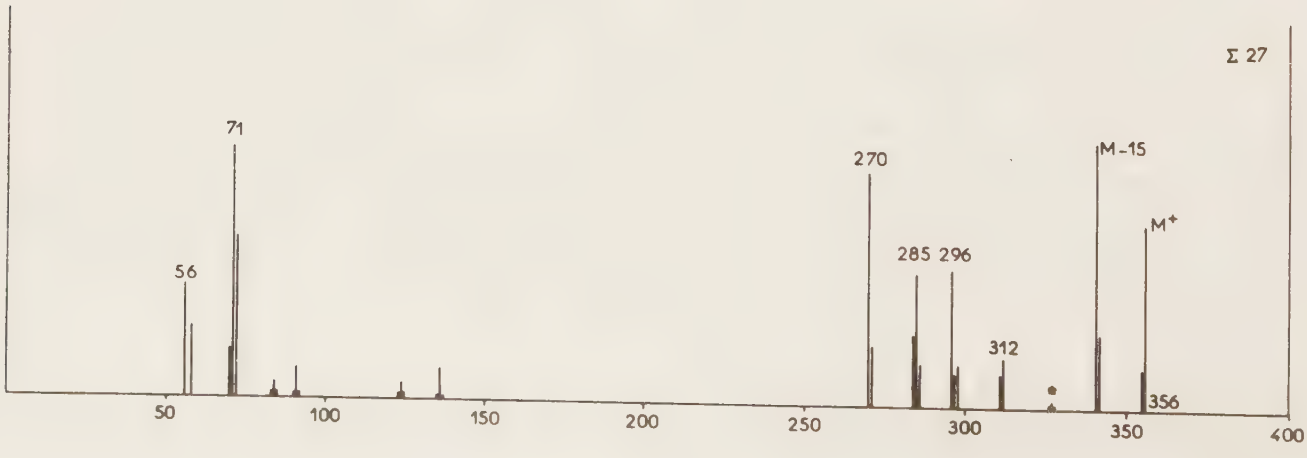
Le spectre infra-rouge de la cétone **85** montre que le cycle B comporte six atomes de carbone [1740 cm^{-1} cétone "β γ" insaturée ([100])].

L'**alloconessine** dégradée selon VON BRAUN ([35]) conduit aux dérivés **87** ,puis **88** qui, oxydé selon RUSCHIG ([89]),donne une nouvelle cétone **89** dénommée **alloconénone**,de structure *nor*-19 méthyl-5β conanène-9(10) one-3 et dont le spectre infra-rouge montre que le cycle A est également hexatomique [1721 cm^{-1} cétone "$\gamma\delta$" insaturée ([100])]. De plus l'absorption dichroïque circulaire de cette molécule est conforme aux données de SNATZKE pour un tel type de structure ([103b]) [λ 294 mμ $\Delta\epsilon$-0,643 ; 25° dioxanne].

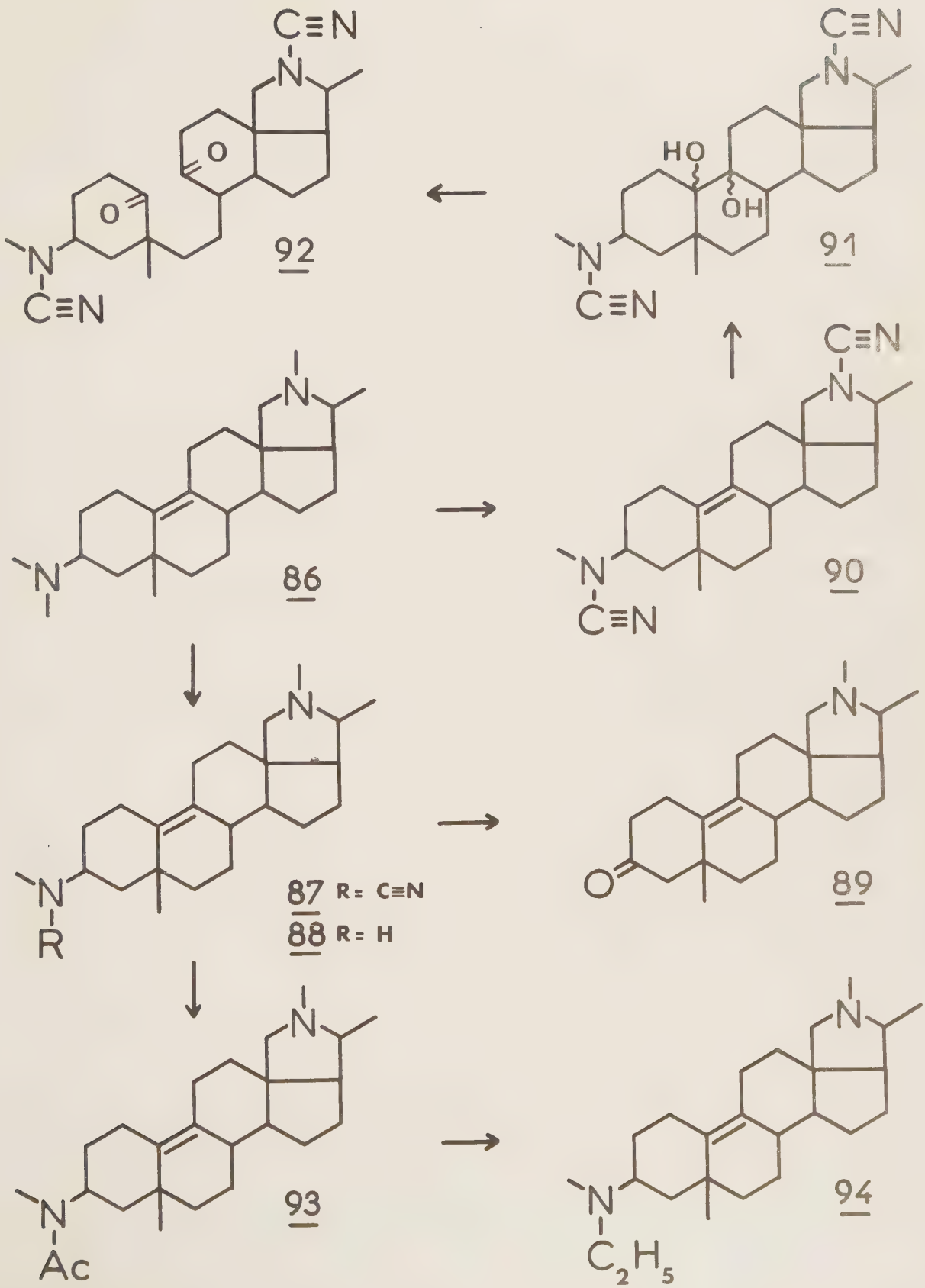
La position de la double liaison est en accord avec les résultats obtenus par dégradation oxydante selon CASTELLS & MEAKINS ([87]) de la **dicyanoalloconimine** **90** : la *séco*-dicétone **92** obtenue ne présente dans







Données spectrales de l'alloconessine


C≡N
N
O
O
N
C≡N
92
HO
OH
91
86
90
87 R = C≡N
88 R = H
R
89
Ac
93
C2H5
94

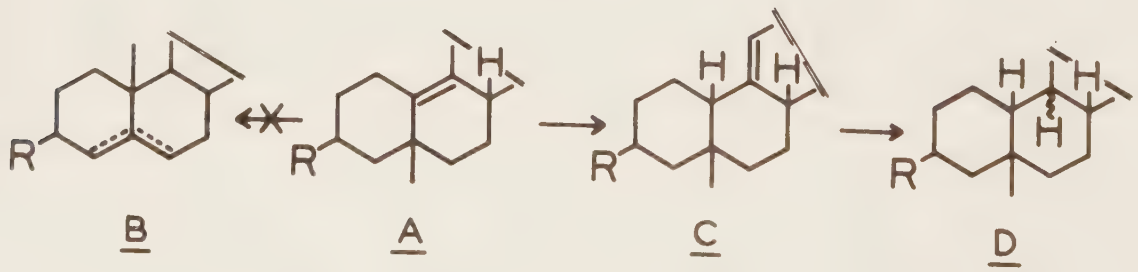
son spectre infra-rouge qu'une seule bande carbonyle à 1712 cm^{-1}, ce qui implique des cycles A et C hexatomiques.

L'étude des spectres de masse de l'**alloconessine** et de ses dérivés complète celle de l'alcool **65** (cf. page 41) et confirme le rôle joué dans la fragmentation par la double liaison en position 9(10). En particulier la formation de l'ion m/e 71 comportant le groupement diméthylamino en 3 est démontrée par la préparation du dérivé **94** dans lequel un des méthyles à l'azote est remplacé par un groupement éthyle: le pic correspondant à m/e 71 est, dans le spectre de masse de ce dérivé **94**, déplacé de 14 unités à m/e 85.

3 - TRANSPOSITION DE L'ALLOCONESSINE EN ISOCONESSINE : STEREOCHIMIE DE L'ISOCONESSINE

Placée dans l'acide sulfurique concentré à 0° l'**alloconessine** se transforme quantitativement, et en quelques minutes, en **isoconessine.** Il est rigoureux de penser que cette transposition ne s'accompagne, en dehors de la migration de la double liaison, d'aucune modification structurale, ce qui doit permettre d'établir la stéréochimie de l'**isoconessine.**

En effet AEBLI (100) a montré l'irréversibilité de la transposition de WESTPHALEN: le traitement d'un stéroïde *nor*-19 méthyl-5β ène-9(10) **A** par le mélange acide acétique/acide bromhydrique à 90° ne conduit pas à une *rétro*-transposition du méthyle vers un stéroïde normal **B** mais entraine une migration de la double liaison de 9(10) en 9(11) avec une stéréochimie H-10β : **C**. SNATZKE (103a) a confirmé cette stéréochimie, et ces deux auteurs sont d'accord pour admettre que l'hydrogénation catalytique des *nor*-19 méthyl-5β ène-9(10) stéroïdes conduit aux dérivés de stéréochimie H-10β **D** par l'intermédiaire du dérivé ène-9(10) **C**.



B A C D

Cependant l'**alloconessine** traitée dans les conditions décrites par AEBLI est retrouvée intacte ; il n'a, non plus, pas été possible d'hydrogèner la double liaison : ni dans les conditions décrites par ces auteurs (charbon palladié, dans l'éthanol à 20°), ni dans des conditions plus énergiques (oxyde de platine dans l'acide acétique sous pression à 20° puis à 80°). La double liaison de l'**alloconessine** semble donc plus stable que celle des dérivés étudiés par AEBLI & SNATZKE.

Par contre l'hydrogénation catalytique sous pression en présence d'un acide fort (oxyde de platine dans l'acide acétique/acide chlorhydrique, 9/1), permet de passer de l'**alloconessine** à l'**isoconessine.**

Bien que ces conditions d'isomérisation ne soient pas exactement les mêmes que celles permettant, dans les stéroïdes étudiés par AEBLI et par SNATZKE, d'obtenir la migration en 9(11) de la double liaison et sa réduction, il est logique de penser que dans les dérivés du conane, pour des raisons probables de compression stérique dûes à l'hétérocycle, la migration de la double liaison 9(10) de l'**alloconessine** aboutit à une double liaison tétrasubstituée 8(9), position qui semble figée dans un tel système et qui interdit une réduction catalytique et de nouvelles transpositions de l'**isoconessine.**

Il est toutefois raisonnable d'attribuer à l'hydrogène en 10 et au méthyle en 5 de l'**isoconessine** une configuration *cis* β comme dans les dérivés de transposition de la double liaison 9(10) dans d'autres stéroïdes. Cette structure est compatible avec les résultats, précédemment établis, de la bromation de l'**isoconénone** : jonction AB *cis.*

Dans les stéroïdes étudiés par AEBLI & SNATZKE la jonction des cycles A et B est de type coprostane. Les conformations de ces cycles, imposées par la stéréochimie du coprostane, apparaissent incompatibles avec deux observations concernant le comportement de certains dérivés de l'**isoconessine** :

- dans un dérivé de type coprostane un groupement 3β a une conformation axiale : la réaction d'élimination d'HOFMANN réalisée sur le groupement diméthylamino-3 de l'**isoconessine** est négative, ce qui semble indiquer, sous réserve d'une même conformation entre l'ammonium quaternaire et l'amine tertiaire, que celle-ci doit être 3β équatoriale.

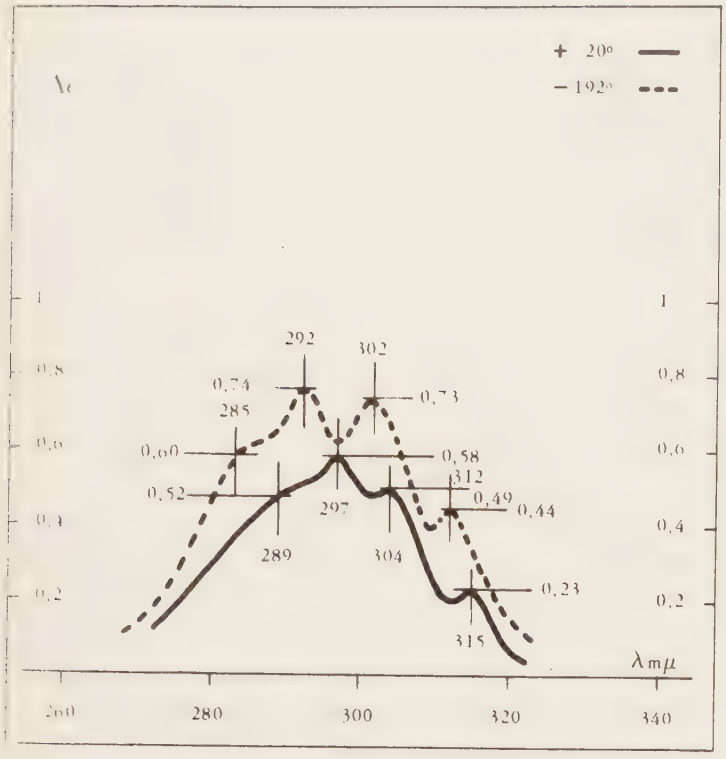
- la courbe d'absorption dichroïque circulaire des coprostane one-3 est toujours négative ([30]) alors que celle de l'**isoconénone 76** ainsi que celle du dérivé N'-cyano correspondant **77** donnent une valeur positive [λ 297 mμ $\Delta\epsilon$ + 0.58], la courbe des mesures effectuées à basse température, -192° ([112]) confirmant ce résultat [λ 292,5 mμ $\Delta\epsilon$ + 0.74].

Cette double contradiction conduit à proposer une conformation de type I A pour l'**isoconessine.** Une telle conformation est admise par FIESER & GOTO ([44 p.212]) dans le B-*nor* coprostanol. Elle ne peut être envisagée dans un coprostane normal où la jonction *trans* des cycles B et C la rend impossible sans imposer une forme bateau au cycle B. Il existe dans ce cas une très forte interaction entre les substituants des carbones 5 et 8 qui permet de penser que la conformation I C est peu stable.

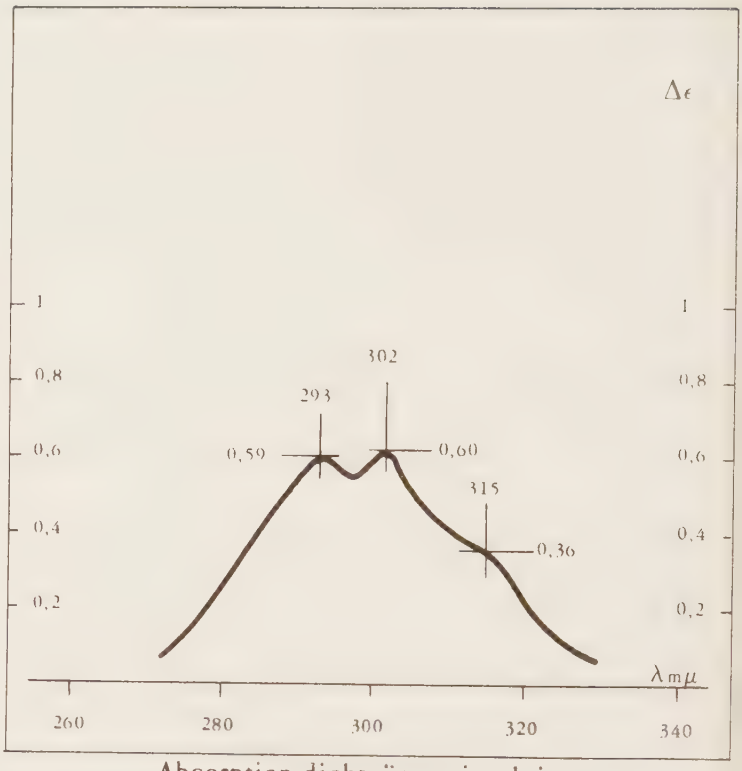
En présence d'une double liaison 8(9) la jonction des cycles B et C n'impose plus de contrainte particulière au cycle B et celui-ci peut alors adopter la forme demie chaise correspondant au minimum d'interactions stériques. L'antagonisme entre le méthyl-5β et le diméthylamino-3β portés par le cycle A impose au cycle B la conformation I A plutôt que I B :

L'examen du modèle selon DREIDING de l'**isoconénone** dans une conformation de type I A montre que l'absorption dichroïque circulaire doit être positive.

Certes, l'existence de cette conformation ne se justifie plus dans l'**isoconénone** comme dans l'**isoconessine** par l'interaction des substituants en 3 et en 5 : il semble cependant raisonnable de penser que la présence simultanée de l'hétérocycle azoté et surtout de la double liaison 8(9) maintiennent cette conformation stable.



Absorption dichroïque circulaire de l'isoconènone



Absorption dichroïque circulaire
de la cyanisoconènone

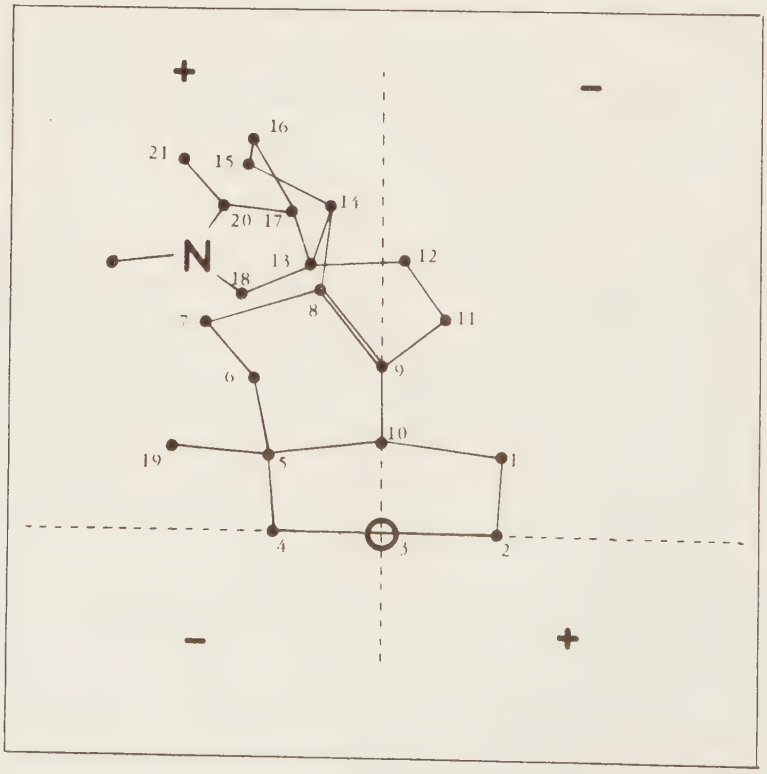
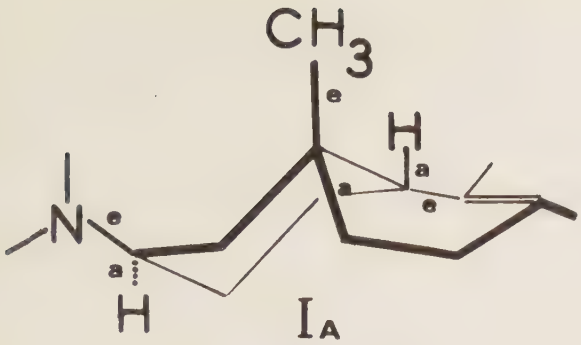
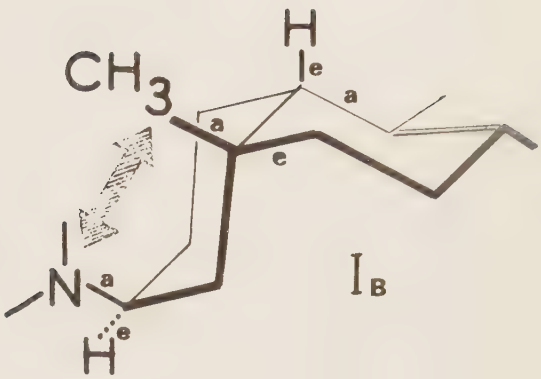


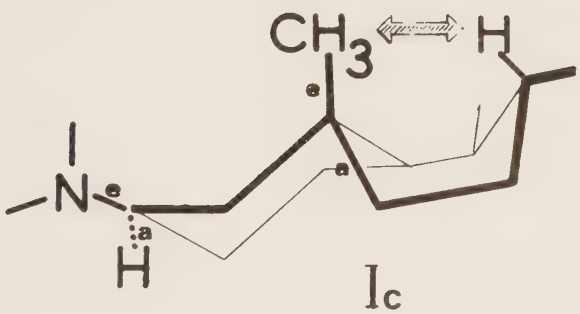
Diagramme d'octant



I_A



I_B



I_C

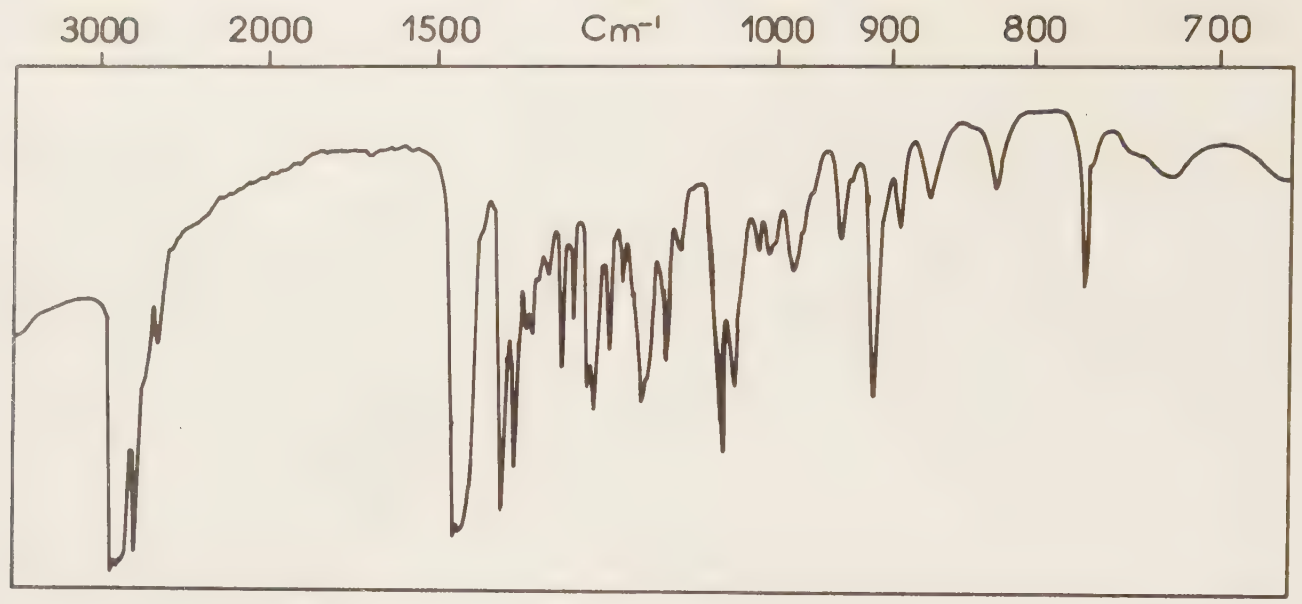
N.B. : les conformations axiales ou équatoriales sont exprimées par rapport au cycle A.

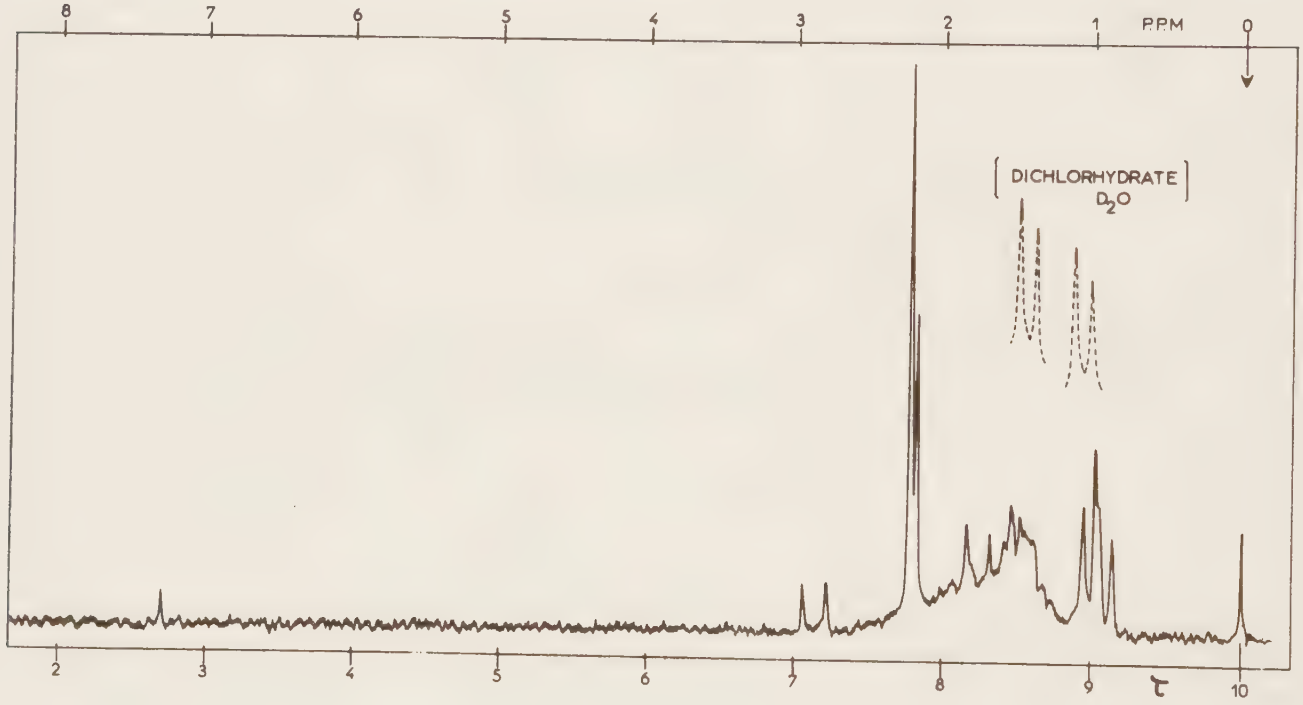
Les contradictions apparentes qui s'opposaient à une stéréochimie AB *cis* (H-10β,méthyl-5β) étant levées,la structure du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conane-10β ène-8(9) peut être attribuée à **l'isoconessine.**

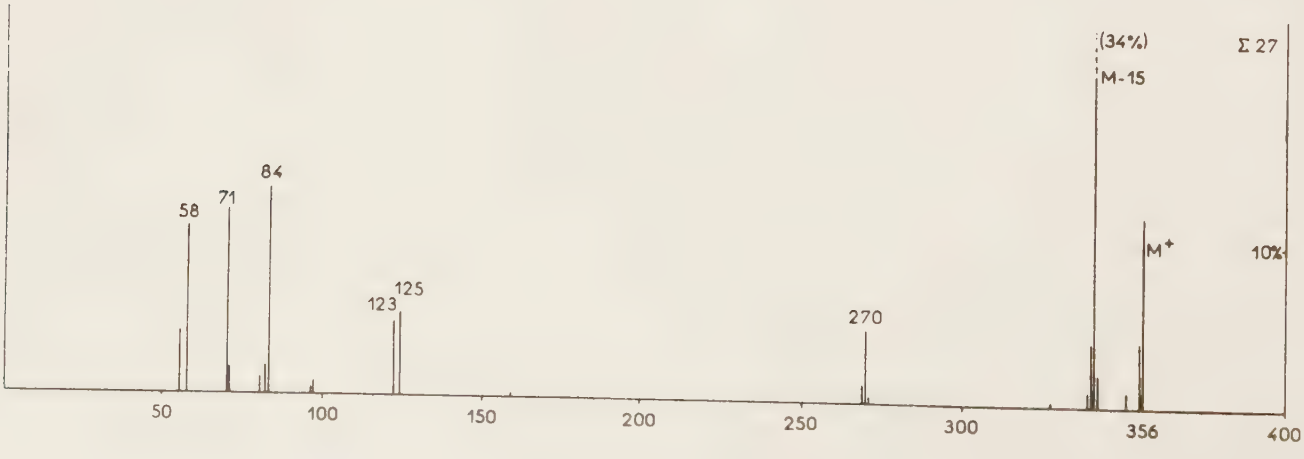
B - NEOCONESSINE

1 - ETUDE DE LA STRUCTURE PLANE

La **néoconessine** est un isomère cristallisé de la **conessine** obtenu par Siddiqui en 1936. Sa préparation nécessite un protocole très précis le rendement optimum ne dépassant 20% .







Données spectrales de la néoconessine

Nous avons montré que dans ces conditions il était possible d'isoler en outre l'**isoconessine** et un nouvel isomère auquel nous donnons le nom de **novoconessine.**

SPECTRES DE MASSE ET DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

L'examen du spectre de masse confirme l'isomérie avec la **conessine** et montre que l'hétérocycle azoté de la **conanine** n'est pas modifié [m/e 356=M^+ ; m/e 341=M-15 ; m/e 71] un pic à m/e 84 correspond probablement au groupement amine tertiaire non hétérocyclique[29]. Deux pics notables à m/e 123 et m/e 125 ne peuvent recevoir d'interprétation immédiate.

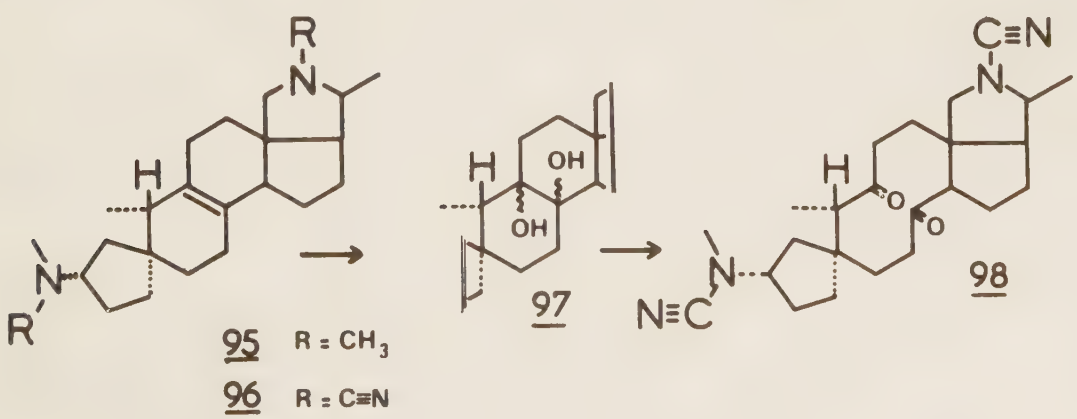
Le spectre de résonance magnétique nucléaire complète ces résultats : hétérocycle azoté de la **conanine** (NCH_3 et CH_2 18), groupement diméthylamino, et double liaison tétrasubstituée (pas de signal de proton oléfinique). La présence de deux doublets, à τ 9.07 J=7c.p.s. et à τ 8.98 J=6 c.p.s. , correspondant chacun à trois hydrogènes, apporte des éléments nouveaux particulièrement intéressants : le second doublet est attribuable au méthyl 21 en raison de sa constante de couplage (6 c.p.s.) ; le premier doublet ne peut être que le signal du méthyle 19 qui est donc devenu secondaire.

Il en résulte que, dans la **néoconessine** il y a eu :

- soit migration du méthyle 19 en position non angulaire,
- soit modification des cycles A et / ou B rendant ce substituant secondaire.

ETUDE DE LA DOUBLE LIAISON

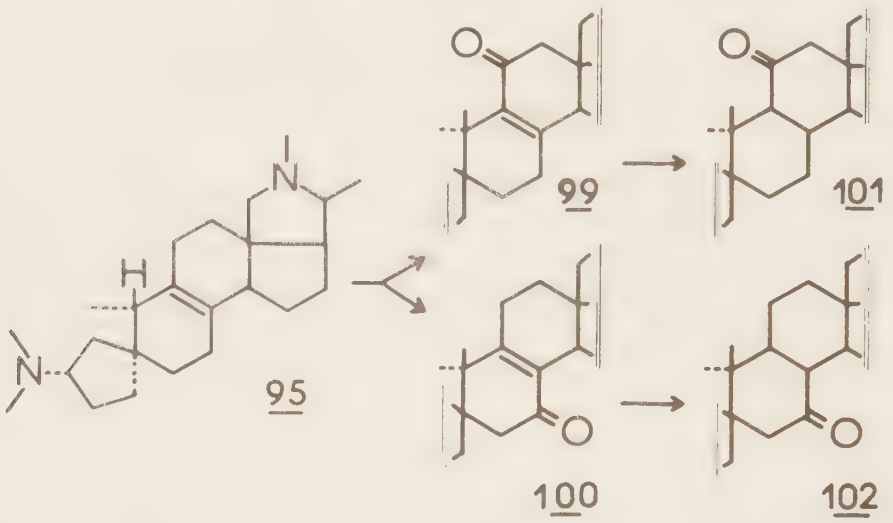
Comme pour l'**isoconessine** la position éventuelle en 8(14) de la double liaison a été éliminée par l'obtention, selon la méthode de Castells & Meakins [87], d'une *séco*-dicétone **98** dont le spectre infra-rouge est caractérisé par une bande unique d'absorption à 1707 cm^{-1}.



L'oxydation chromique de la **néoconessine** conduit à l'isolement de deux cétones **99** et **100** caractérisées par leurs absorptions dans l'ultra-violet [λ 251 mμ $\pm$ 1, ϵ: 6250 et 8250 respectivement] et dans l'infra-rouge [1668 et 1637 cm^{-1}]. Ces cétones sont donc conjuguées et leur réduction selon Birch [88] conduit

aux dérivés cétoniques saturés correspondants : **101** et **102**, dont les spectres infra-rouge montrent par une absorption à 1710 cm^{-1} qu'il s'agit de cyclohexanones en l'absence d'un agrandissement éventuel de l'un des cycles B ou C.

Ces deux résultats indiquent que le cycle C est hexatomique ; il en est de même de B si la double liaison est en 8(9) (cf. **isoconessine**) ; ou de A si elle est en 9(10) (cf. **alloconessine**) :

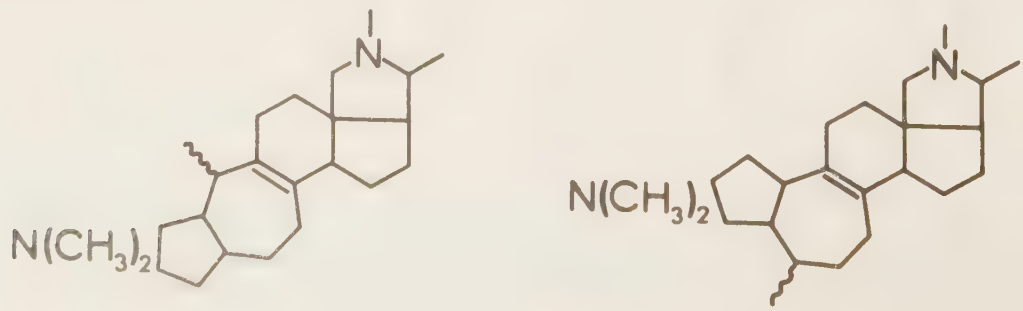


ETUDE DU CYCLE A

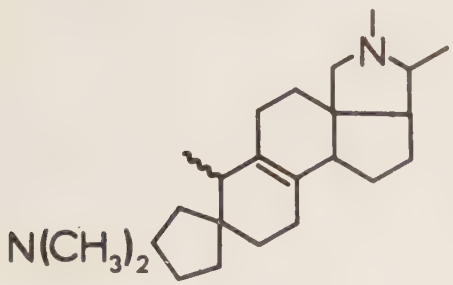
La désamination oxydative en deux temps, selon Von Braun [35] puis Ruschig [89], de la **néoconessine 95** conduit à la **néoconénone 105**. Le spectre infra-rouge de ce dérivé est caractérisé par une absorption à 1748 cm^{-1} qui indique un cycle A pentatomique.

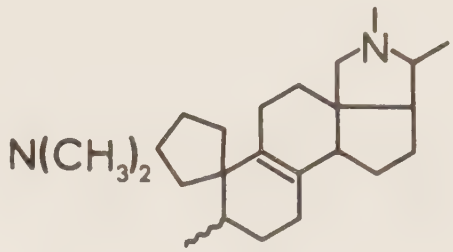
La double liaison de la **néoconessine** ne peut être placée qu'en position 8(9), le spectre infra-rouge de la *séco*-dicétone **98** indiquant que l'un ou l'autre des groupements carbonyles ne peut en aucun cas appartenir à un cycle pentatomique. Le cycle B étant au moins hexatomique, deux hypothèses de structure sont compatibles avec la présence d'un méthyle 19 secondaire:

- structure A-*nor* B-*homo*



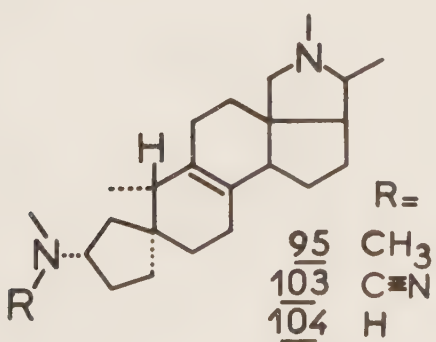
- structure comportant un cycle A-*nor* relié au cycle B hexatomique par un carbone *spiro*.

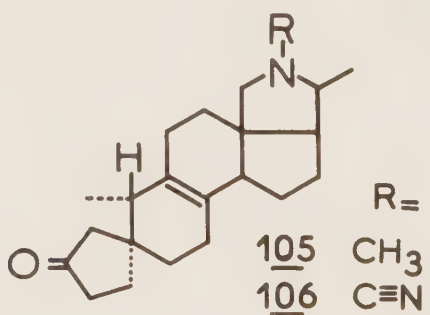


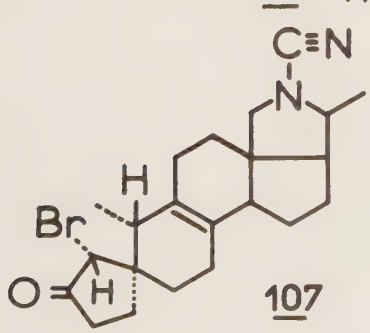


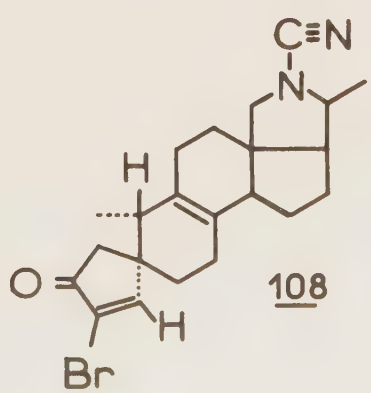
La bromation de la **N'-cyanonéoconénone 106** démontre la seconde hypothèse, en effet :

- traitée par une mole de réactif de JACQUES (P.T.T.) (90). La **N'-cyanonéoconénone** conduit à un dérivé monobromé, $C_{22}H_{29}ON_2Br$ **107** dont le spectre de résonance magnétique nucléaire est caractérisé par un singulet à τ 6.27. Le déplacement chimique de ce signal, qui correspond à un seul hydrogène, indique la position de celui-ci en "α" de l'halogène et en "β" du carbonyle (33 p.76). L'absence de couplage de ce proton démontre qu'il est situé entre le carbonyle et un carbone tétrasubstitué donc *spiro*. La courbe d'absorption dichroïque circulaire de cette cétone indique la configuration α de l'atome de brome [λ 314 mμ $\Delta\epsilon$-1.56 ; 25° dioxanne].









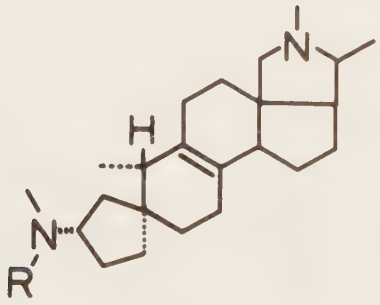
- traitée par un excès de réactif (environ 3 moles), puis par la collidine à 80°, la **N'-cyanonéoconénone** conduit au dérivé **108**, monobromé $C_{22}H_{27}ON_2Br$, insaturé [spectre ultra-violet : λ 243 mμ, ϵ 10.425 ; spectre infra-rouge : 1720 et 1580 cm^{-1}] dont le spectre de résonance magnétique nucléaire est caractérisé par un singulet à τ 2.37, correspondant à un hydrogène ne couplant avec aucun autre hydrogène vicinal.

Les résultats de la bromation de la **N'-cyanonéoconénone 106** ne sont compatibles qu'avec une structure correspondant à notre deuxième hypothèse : cycle A-*nor* relié à un cycle B hexatomique par un carbone *spiro*. Deux possibilités demeurent :

- C_5 *spiro* sans migration du méthyle 19 secondaire,
- C_{10} *spiro* avec migration du méthyle 19 en C_5.

SPECTROMETRIE DE MASSE DE LA NEOCONESSINE ET DE SES DERIVES

Le spectre de masse du dérivé **110 N-déméthyl N-éthylnéoconessine**, préparé selon le même schéma que le dérivé équivalent de l'**alloconessine**, montre que les pics notables, correspondant aux ions m/e 123 et m/e 125 de la **néoconessine**, sont déplacés de 14 unités à m/e 137 et m/e 139. Ceci démontre que ces ions correspondent à une fragmentation intéressant le groupement azoté porté par le cycle A.



	R
95	CH_3
103	$C\equiv N$
104	H
109	$COCH_3$
110	C_2H_5

L'examen des spectres de masse des dérivés d'oxydation de la **néoconessine 94** permet de mettre en évidence la non-participation de l'azote à la coupure génératrice de ces ions. On observe en effet :

- dans le spectre de masse de la cétone **99** l'augmentation des pics comportant l'azote, c'est à dire correspondant aux ions m/e 84, m/e 123, m/e 125.
- la diminution de ces mêmes pics dans la cétone **100**
- la disparition des pics correspondants aux ions m/e 123 et m/e 125 dans les spectres de masse des deux cétones saturées **101** et **102**.

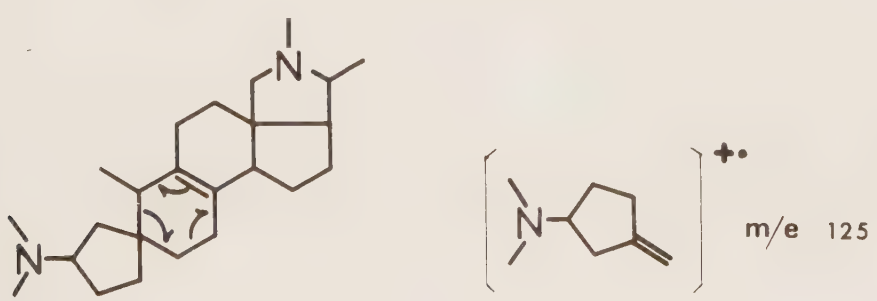
Le tableau VII ci-dessous résume ces résultats :

Intensité % des ions par rapport à la masse ionique totale Σ_{27}			
	m/e 84	m/e 123	m/e 125
95	12.9 %	4.7 %	5.1 %
99	24.0 %	1.6 %	7.0 %
100	2.4 %	0.5 %	0.5 %
101	41.5 %	0	0
102	1.0 %	0	0

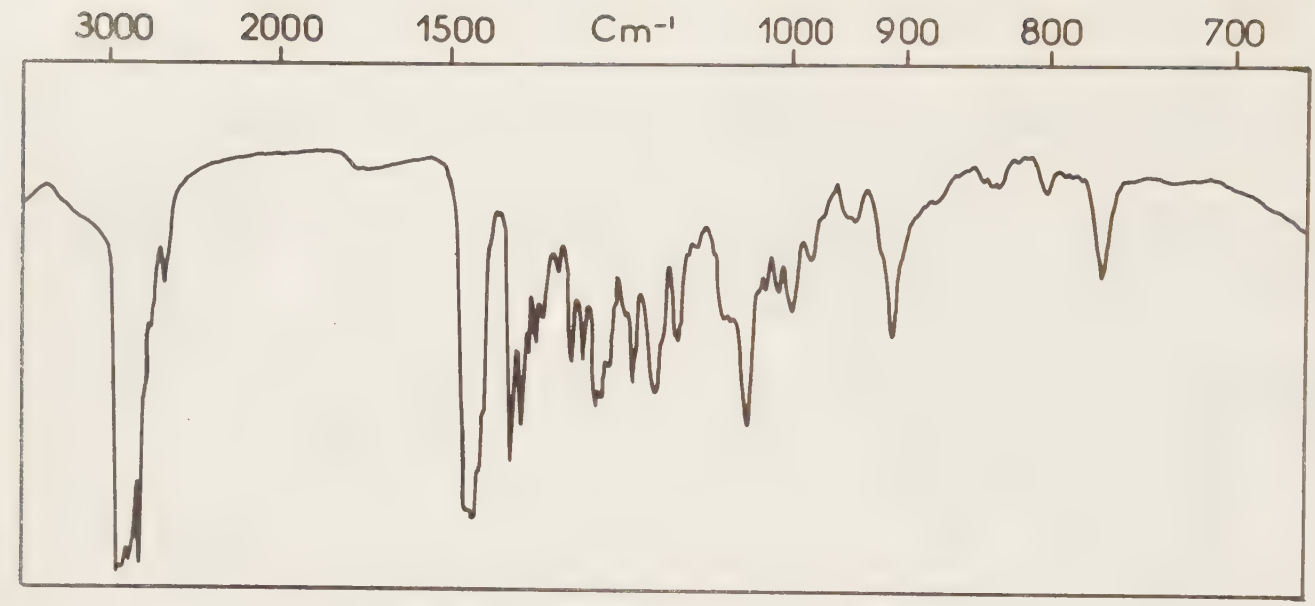
Tableau VII

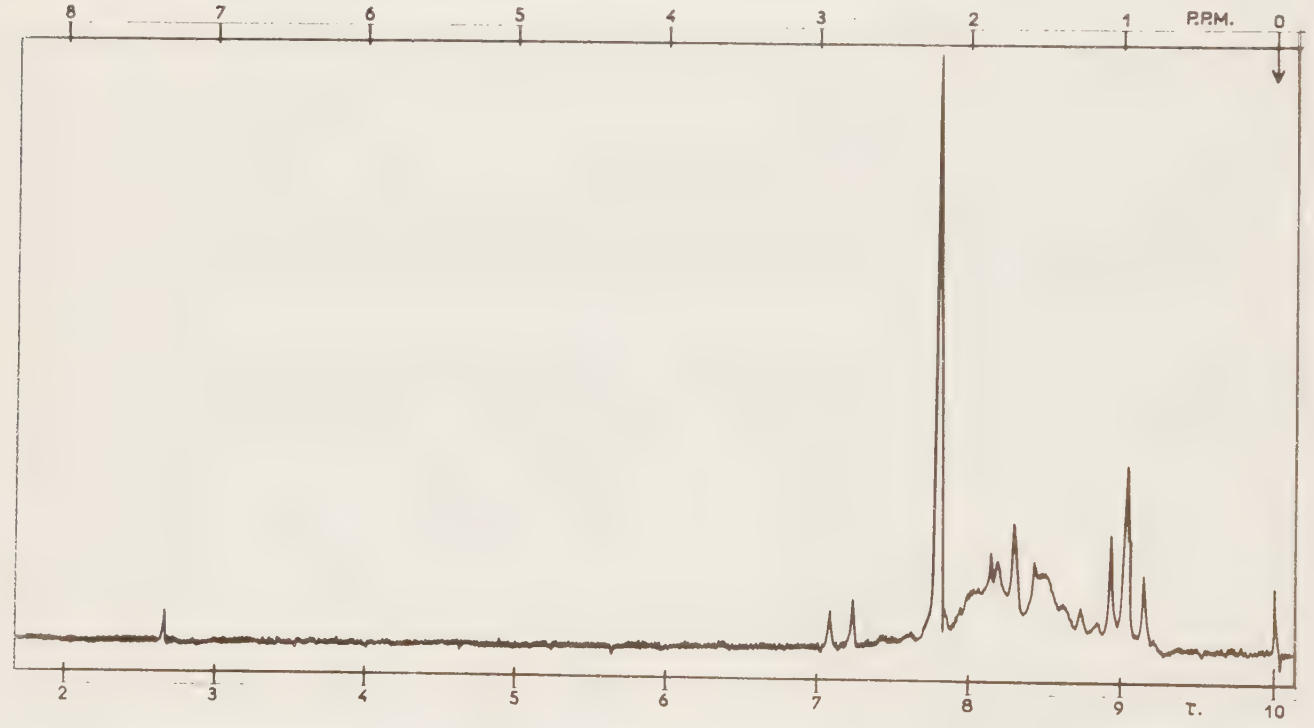
La double liaison 8(9) est donc essentielle dans la genèse des ions m/e 123 et m/e 125. D'autre part la présence d'une fonction carbonyle en 11 favorise la fragmentation, alors qu'en 7 elle l'inhibe.

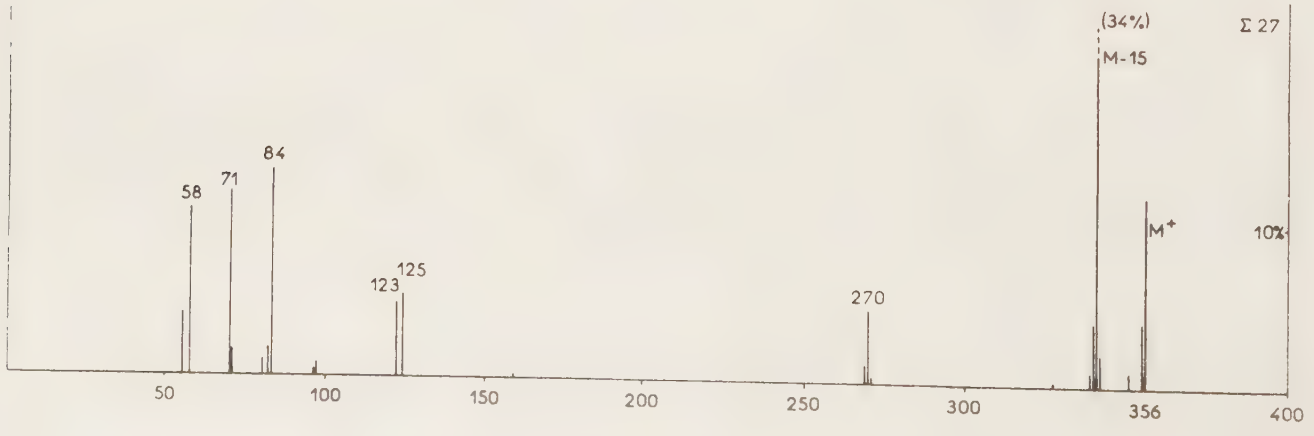
Ces résultats peuvent être interprétés en faisant intervenir le mécanisme, connu en spectrométrie de masse, de "*rétro*-DIELS-ALDER" à partir de la double liaison 8(9) ([113]). Une telle coupure ne fait pas intervenir l'azote et conduit à l'ion m/e 125, dont il est possible de déduire l'ion m/e 123.



Ce mécanisme permet en outre d'assigner au carbone *spiro* la position 5. Il est en effet impossible dans la seconde hypothèse (C 10-*spiro*), d'obtenir un ion m/e 125 comportant le groupement diméthylamino, les éléments du cycle A et un carbone supplémentaire pris dans le cycle B.







Données spectrales de la novoconessine

Il est donc possible de proposer pour la **néoconessine** la structure plane suivante : diméthylamino *abeo*-1(10→5) conanène-8(9).

2 - ISOLEMENT ET STRUCTURE PLANE DE LA NOVOCONESSINE

Le faible rendement obtenu (20 %) dans la préparation de la **néoconessine** nous a incité à examiner de plus près les eaux-mères résiduelles de cette opération. La chromatographie sur couche mince de silice révèle la présence de plusieurs dérivés de polarité très proche. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit brut révèle également un mélange complexe de signaux de NCH_3 et de CCH_3 : il est caractérisé par l'absence de signaux au niveau des protons oléfiniques, ce qui implique la disparition de la **conessine** du milieu.

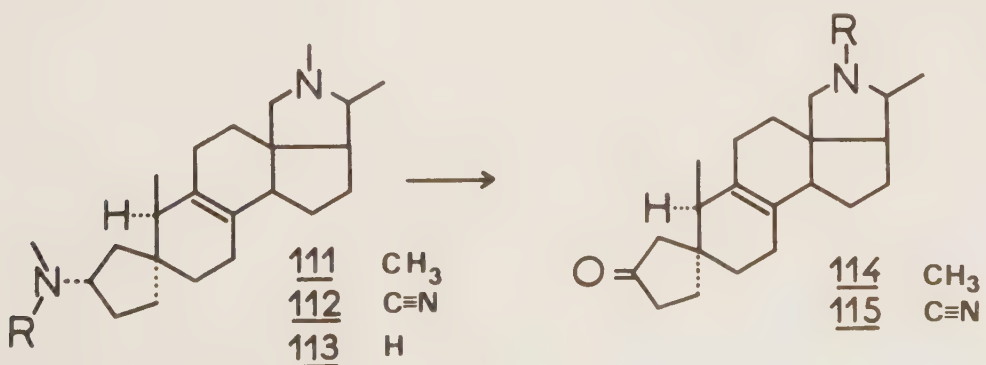
Des chromatographies minutieuses et répétées n'ayant pu permettre la séparation des constituants de ce mélange, celle-ci a été réalisée en utilisant la technique de séparation par contre-courant et plus particulièrement la méthode de distribution stationnaire ([114]). Cette technique a permis d'isoler une certaine quantité d'**isoconessine** ainsi qu'un nouvel isomère : la **novoconessine** **111**.

La **novoconessine** a été étudiée de la même façon que la **néoconessine** :

- Le produit obtenu, non cristallin, est un nouvel isomère de la **conessine**, son spectre de masse est presque superposable à celui de la **néoconessine**. Son spectre de résonance magnétique nucléaire est également très voisin et révèle un méthyle 19 secondaire [doublet à τ8.97 J=7 c.p.s.]

- La dégradation selon Von Braun ([35]) conduit aux dérivés **112** puis **113** qui, oxydé selon Ruchsig ([89]), permet d'obtenir la **novoconénone** **114**. Cette cétone est caractérisée par une bande carbonyle à 1749 cm^{-1} dans son spectre infra-rouge et par une courbe d'absorption dichroïque circulaire voisine de celle de la **néoconénone** **105** mais de plus faible intensité.

- La similitude quasi parfaite des données spectrales et en particulier de la spectrométrie de masse, permet de penser que l'isomérie entre la **novoconessine** et la **néoconessine** ne peut être que localisée au niveau du méthyle 19, la **novoconessine** étant donc l'une des formes épimères en 10 du diméthylamino *abeo*-1(10→5) conanène-8(9). Cette structure sera confirmée par synthèse de la **novoconénone** **114**.



Le passage de la **novoconessine** à l'**isoconessine** a été réalisé par traitement par l'acide sulfurique concentré à 0°. Il faut noter que la réaction est ici beaucoup moins rapide que dans le cas de la **néoconessine** : les raisons probables de ce phénomène seront envisagées plus loin. Une chromatographie sur couche mince de silice en cours de réaction révèle la présence de trois produits : deux sont identifiés par des témoins, à la **novoconessine** et à l'**isoconessine**, le troisième, de polarité très proche, n'a pu être isolé et caractérisé.

3 - SYNTHESE PHOTOCHIMIQUE DE DERIVES DU TYPE ABEO-1(10→5) CONANENE-8(9) STEREOCHIMIE DE LA NEOCONESSINE ET DE LA NOVOCONESSINE.

Les structures envisagées pour la **néoconessine** et la **novoconessine** ont été complétées et confirmées par la préparation photochimique de la **néoconénone** et de la **novoconénone** à partir d'une diénone : la conadiène-1,4 one-3 **39** précédemment isolée des écorces de l'*H, Floribunda* Dur. & Schinz. et décrite sous le nom d'**holadiènine.**

On sait que, en séries terpénique et stéroïdique, l'irradiation photochimique des dièneones conduit à de nombreux dérivés de transposition. Il a été montré en particulier que l'irradiation, dans l'acide acétique dilué, des diène-1,4 one-3 non substitués sur le cycle A permet d'obtenir, en plus de produits phénoliques, deux *spiro*-hydroxyénones épimères [115]

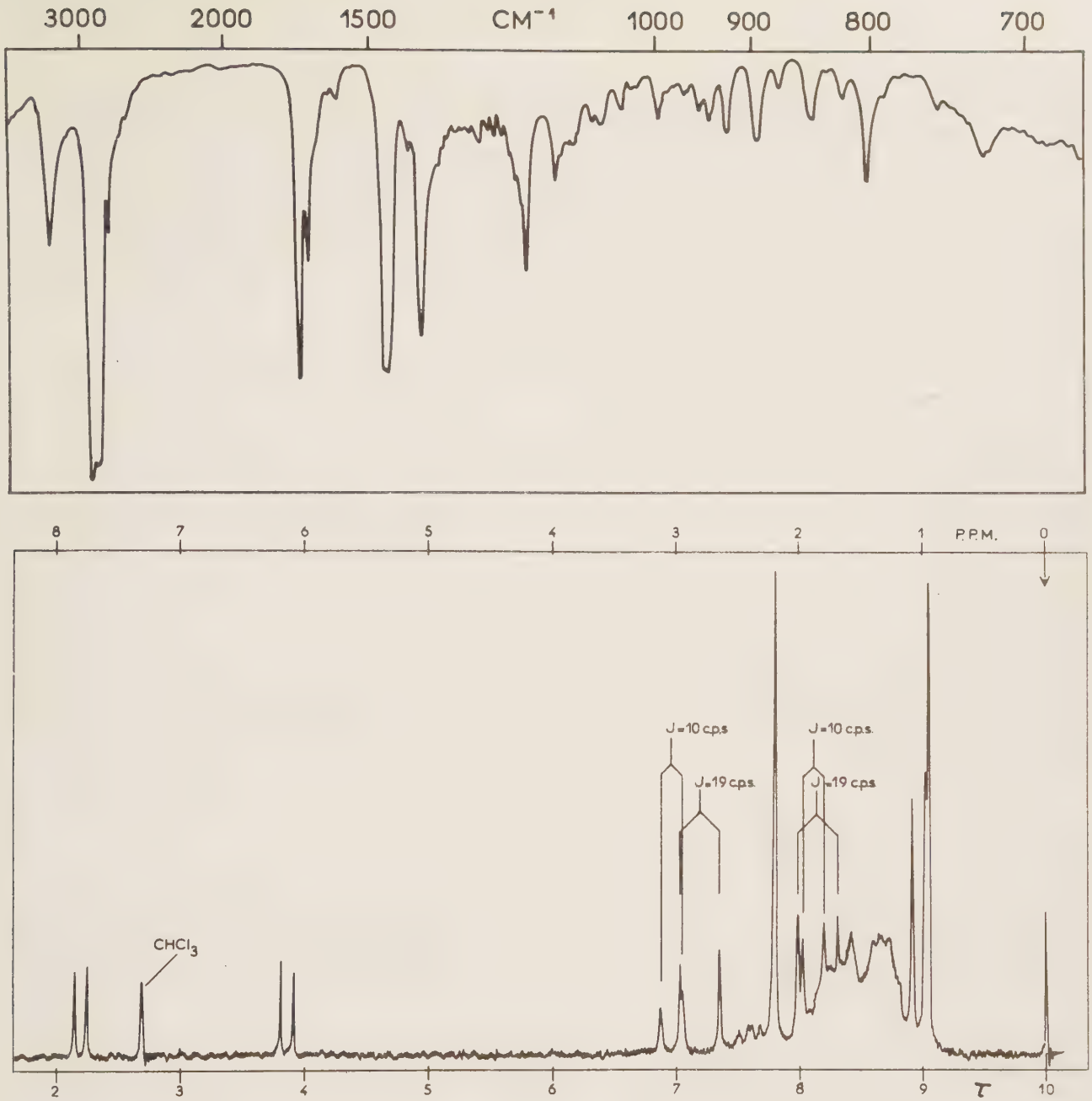
IRRADIATION DE L'HOLADIENINE

L'irradiation de cet alcaloïde conduit, dans les conditions décrites par Jeger [116] ou par Kropp [117] à un mélange d'au moins quatre dérivés révélés par chromatographie sur couche mince de silice. La séparation, par chromatographie minutieuse sur colonne d'alumine, de ces produits permet d'isoler parmi les fractions les plus polaires, avec un rendement d'environ 20 %, un dérivé cristallisant dans l'éther.

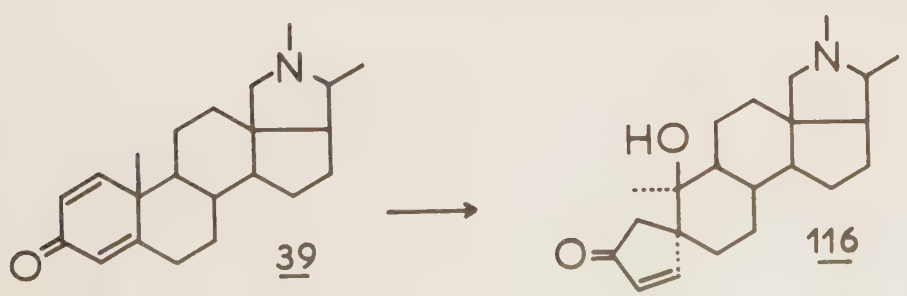
Ce dérivé, de formule brute $C_{22}H_{33}O_2N_2$, présente dans l'ultra-violet une absorption à λ 230 mμ ϵ 7.500, caractéristique d'une cyclopenténone. Son spectre infra-rouge confirme un groupement carbonyle conjugué dans un cycle pentagonal [1732 cm^{-1} (CCl_4); 1720, 1690, 1665, et 1585 cm^{-1} (nujol)] ; on relève également à 3625 cm^{-1} une vibration attribuable à une liaison OH.

Son spectre de résonance magnétique nucléaire montre la présence de deux protons oléfiniques conjugués au carbonyle sous forme d'un système AB [deux doublets à τ 2.19 et 3.86 J=6 c.p.s.]. Un second système AB [deux doublets à τ 8.17 et 7.19 J=19 c.p.s.] est attribué à un méthylène, vicinal du carbonyle, dont les deux hydrogènes sont inéquivalents.

La conformité de ces résultats avec ceux de Jeger [116] permet d'attribuer à ce dérivé d'irradiation de l'**holadiènine 39** la structure suivante : méthyl-10α hydroxy-10β *abeo*-1(10→5) conane-5α éne -1 one-3 **116**.



Données spectrales du dérivé **116** obtenu par irradiation de l'holadiènine



La stéréochimie en 10 est celle admise par JEGER ; elle repose sur les faits expérimentaux (réunis dans le tableau VIII) observés par KROPP [117] :

	Irradiation de diénone tétrahydronaphtalènique donnant le mélange		Irradiation de l'androstadiènone
	10α-OH	10β-OH	10β-OH
U.V	223 mμ	232 mμ	232 mμ
I.R	deux bandes	une bande	une bande
(-OH)	3590 et 3600 cm^{-1}	3600 cm^{-1}	3600 cm^{-1}
Rendement	5 %	16 %	24 %

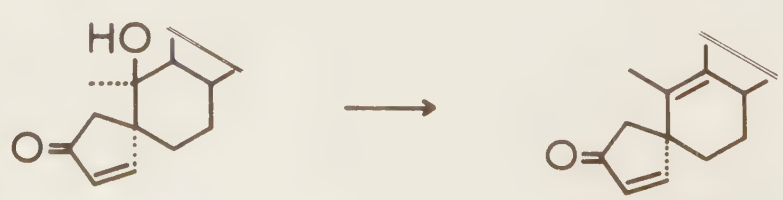
Tableau VIII

L'hydrogénation catalytique, en présence de charbon palladié, de ce dérivé **116** conduit à la *spiro*-hydroxycétone saturée correspondante **117** dont le spectre infra-rouge confirme un cycle A-*nor* par une absorption à 1738 cm^{-1}. La courbe d'absorption dichroïque circulaire de ce dérivé **117** est très voisine de celle de la **néoconénone.**

OBTENTION DE LA NEOCONENONE ET DE LA NOVOCONENONE

A ce stade, il était possible d'envisager une déshydratation de la cétone saturée **117** qui, suivant les conditions, aurait pu conduire soit à une double liaison en position 9(10) soit à une double liaison en position 8(9). En fait toutes les tentatives de déshydratation de ce dérivé ont abouti à des résultats non satisfaisants. Selon les conditions expérimentales, nous avons, soit retrouvé le produit de départ, soit obtenu des mélanges de produits non séparables par les méthodes chromatographiques usuelles, et toujours avec des rendements très faibles. On peut penser que les conditions réactionnelles de la déshydratation sont trop énergiques, et, pour la molécule envisagée, conduisent à des produits de transposition de la même façon, sans doute, que la **néoconessine** conduit à l'**isoconessine.** Inversement des conditions plus douces ne permettent pas la déshydratation.

JEGER & KROPP ont montré que la déshydratation par l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine, d'une *spiro*-hydroxyénone de type **A** conduisait au dérivé insaturé en position 9(10) **B.** Cette déshydratation a également été réalisée dans un mélange acide acétique / acide sulfurique par JEGER.



A B

L'hydroxyènone **116** traitée dans les conditions décrites par JEGER ne donne pas de dérivé de déshydratation.

Par contre, traité dans l'acide sulfurique concentré, le dérivé d'irradiation de l'holadiènine conduit à un mélange constitué de deux produits, non cristallins, de polarité très voisine. Par chromatographie minutieuse de ce mélange, il a été possible d'isoler, en faibles quantités, chacun des constituants: **118a** et **118b** :

Leurs spectres infra-rouge montrent que la fonction cétone conjuguée dans un cycle pentagonal est conservée.

Leurs spectres de résonance magnétique nucléaire mettent en évidence, sous forme d'un système AB, les protons oléfiniques d'une double liaison conjuguée à un carbonyle :
[dérivé **118a** : deux doublets à τ 2.42 et 3.93 J=5.5 c.p.s.
dérivé **118b** : deux doublets à τ 2.38 et 3.91 J=5.5 c.p.s.]

Le couplage de 5.5 c.p.s. indique que la double liaison conjuguée au carbonyle est bien dans un cycle pentagonal.

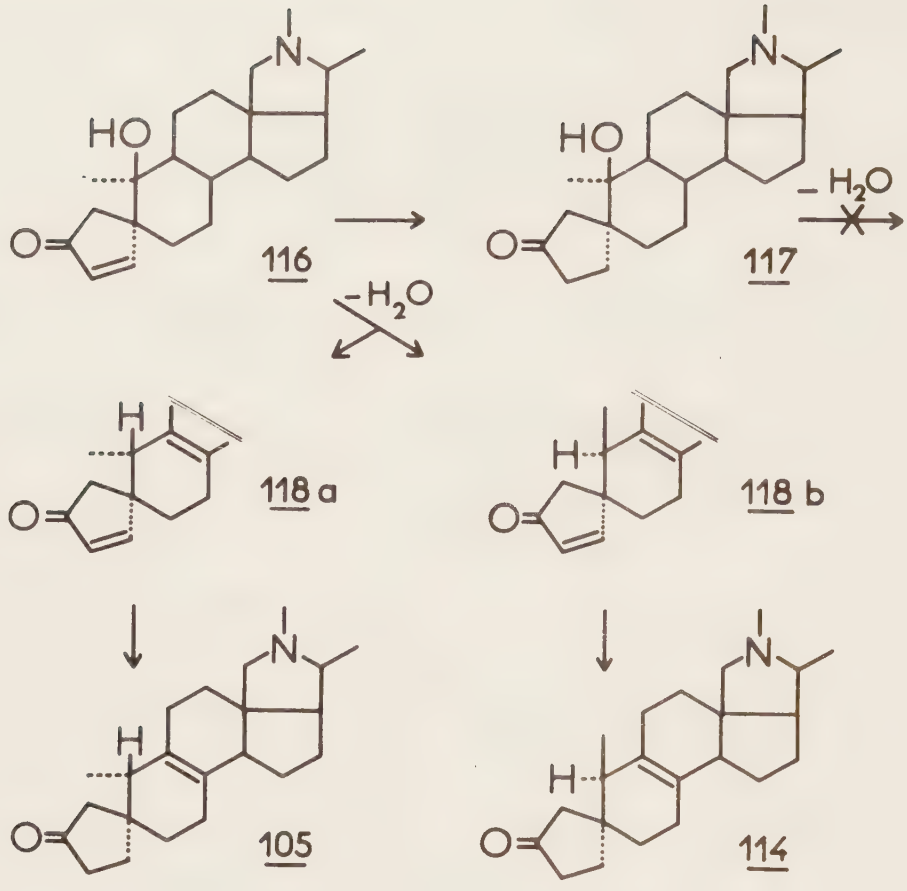
Ces spectres sont en outre caractérisés par la présence de deux doublets correspondant chacun à un méthyle (secondaire par conséquent) :
[dérivé **118a** : doublet à τ 8.95 J=6 c.p.s. ; doublet à τ 9.04 J=7 c.p.s.,
dérivé **118b** : doublet à τ 8.96 J=6 c.p.s. ; doublet à τ 8.95 J=7 c.p.s.]

Le couplage de 6 c.p.s. de l'un des doublets permet de l'attribuer au méthyle 21.
Le couplage de 7 c.p.s. du second doublet est inattendu : on attend en effet de la déshydratation un méthyle porté par une double liaison et signalé vers τ 8.50 par un singulet. Ce doublet est dans **118a** très proche du signal du méthyle 19 de la **néoconessine** (τ 9.04 / τ 9.07) et de même dans **118b** avec la **novoconessine** (τ 8.95 / τ 8.97).

Dans ces conditions, si ces doublets représentent bien le signal du méthyle 19, la double liaison n'est pas en 9(10) et, pour rendre ces méthyles secondaires, elle est donc venue directement ce stabiliser en 8(9). Contrairement à la déshydratation de la cétone saturée **117** il n'y a donc pas eu ici de modification fondamentale des noyaux et cette stabilité du squelette peut, sans doute, être attribuée à la double liaison en 1 dans le cycle A.

Les dérivés **118a** et **118b** ont donc les structures des deux épimères en C_{10} de l'*abeo*-1(10→5) conadiène -1,8(9) one-3, dont l'hydrogénation de la double liaison conjuguée 1(2) doit conduire aux épimères : **néoconénone** et **novoconénone.**

La séparation des dérivés **118a** et **118b** étant délicate, le mélange brut issu de la déshydratation de **116** a été directement hydrogéné. La chromatographie sur couche mince de silice du produit d'hydrogénation révèle la présence de deux dérivés dont la différence de polarité est nettement plus marquée que pour **118a** et **118b.**



Ces produits sont aisément séparés par chromatographie sur colonne d'alumine : celui correspondant à l'hydrogénation de **118a** cristallise et est identique à la **néoconénone 105**, celui correspondant à **118b** est identique à la **novoconénone 114**.

Cette série de réactions aboutissant aux cétones déjà obtenues par désamination oxydative de la **néoconessine** et de la **novoconessine** confirme un cycle A-*nor* relié par un carbone *spiro* en 5 à un cycle B hexatomique.

STEREOCHIMIE DE LA NEOCONESSINE ET DE LA NOVOCONESSINE

L'identité entre les dérivés d'irradiation *abeo*-1(10→5) ou de désamination permet, à la lumière des mécanismes connus de transposition photochimique des diènones (*115 à 118*), de penser que

la formation de la **néoconessine** ou de la **novoconessine** correspond à une migration de la liaison 1→10 en 1→5, constamment en dessous du plan moyen du cycle B : la nouvelle liaison 1→5 est donc α axiale par rapport à ce cycle, la liaison 4→5 demeurant β équatoriale.

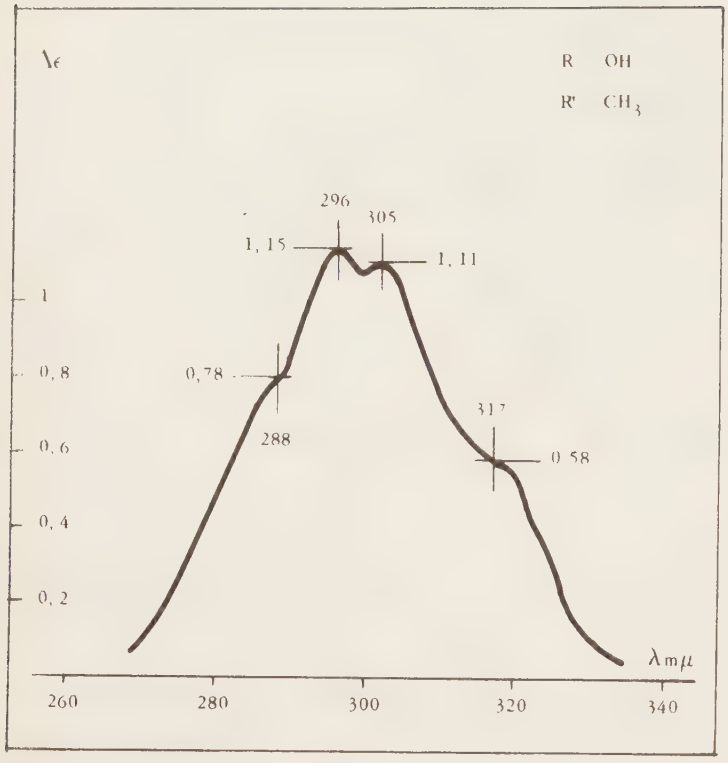
Il en résulte en appliquant ce mécanisme sur un modèle selon DREIDING, que : l'azote est demeuré en 3 mais est devenu α par rapport au nouveau cycle A, puisque le substituant passe en arrière du plan moyen de ce cycle :

Les différences entre les caractères physico-chimiques des deux séries de type **néoconessine** et **novoconessine**, sont résumées dans le tableau IX.

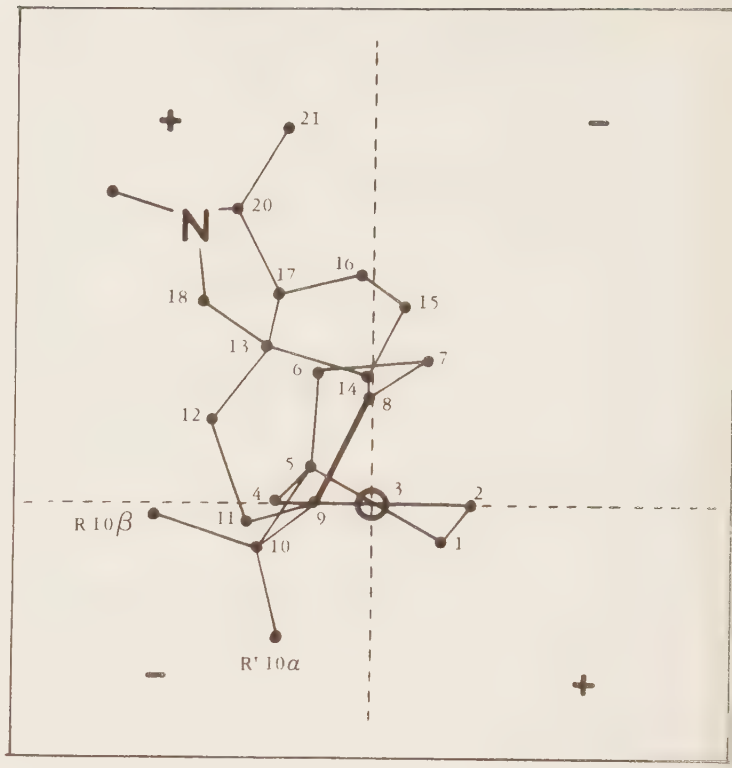
	Série de la néoconessine	Série de la novoconessine
1) - Différences de réactivité chimique :		
- Rendement en dérivé de déshydratation de **116**	**118a** : 35 %	**118b** :65 %
- Isomérisation en isoconessine	rapide	lente
- Déméthylation selon VON BRAUN	lente	rapide
2) - Différences de propriétés physiques :		
- Résonance magnétique nucléaire ($CH_3$19)	τ	τ
base	**95** 9.07	**111** 8.97
cétone	**105** 9.05	**114** 9.00
cétone insaturée en 1(2)	**108a** 9.04	**118b** 8.95
- Absorption dichroïque circulaire *	$\Delta\epsilon$ + 1,30	$\Delta\epsilon$ + 0,65
* par référence le dérivé **116** donne $\Delta\epsilon$ + 1,15		

Ces observations permettent de penser que les structures sont :

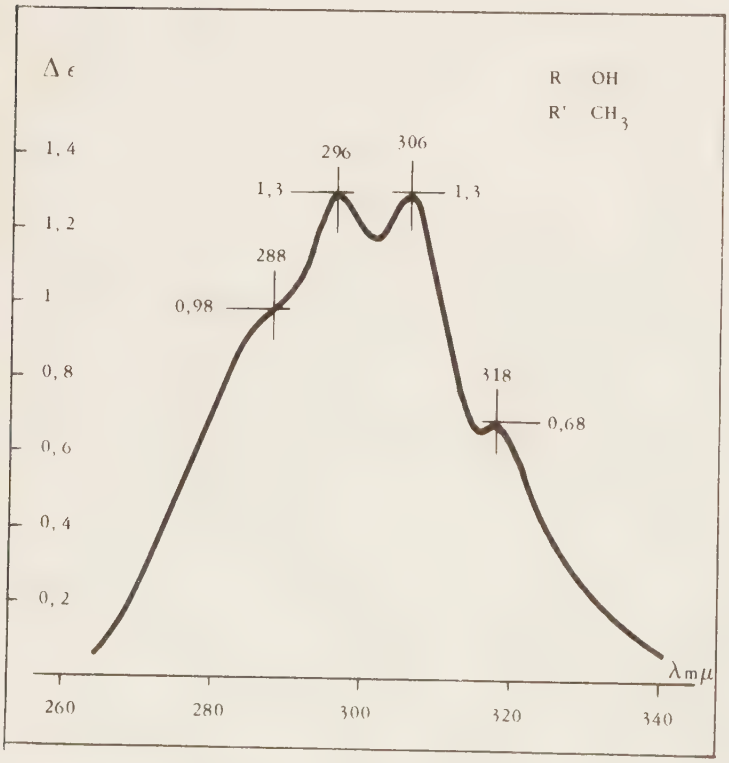
pour la **néoconessine** : diméthylamino-3α méthyl-10α *abeo*-1(10→5) conanène-8(9) **95**



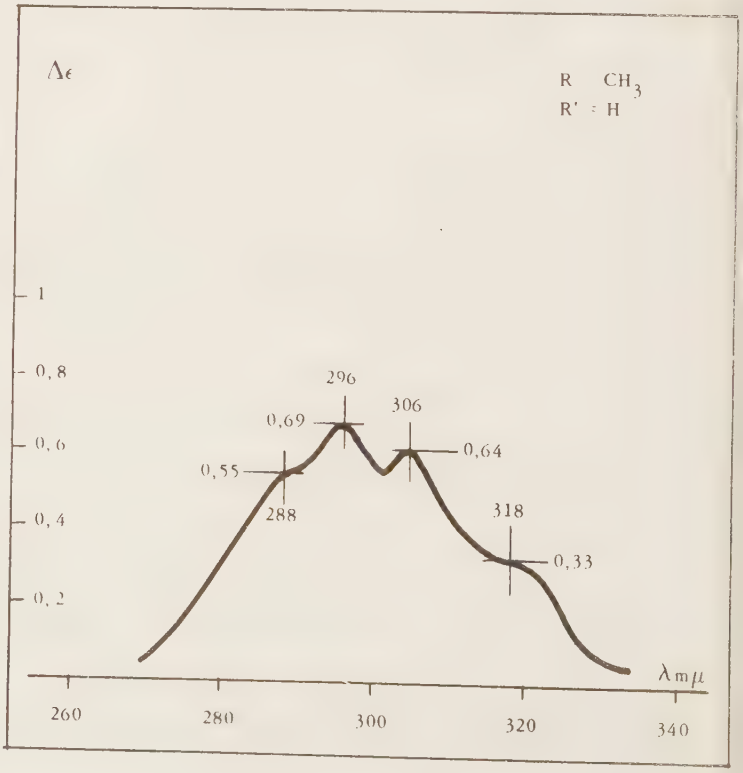
Absorption dichroïque circulaire
du dérivé d'irradiation de l'holadiènine



Projection de l'octant des *abeo*-1(10 → 5)
méthyl-10ξ conanène-8(9) one-3



Absorption dichroïque circulaire de la Néoconénone



Absorption dichroïque circulaire de la Novoconénone

pour la **novoconessine** : diméthylamino-3α méthyl-10β *abeo*-1(10→5) conanène-8(9) **111**.

En effet :

- La facile isomérisation de la **néoconessine** en **isoconessine** indique une configuration en C10 favorable à la migration de la liaison C5-C1 en C1-C10. La configuration 10β axiale de l'hydrogène semble la plus favorable soit à la migration, soit à l'élimination de cet hydrogène.

- de même la configuration 10α du méthyle peut rendre plus difficile l'attaque de la fonction azotée en 3 par le bromure de cyanogène. L'examen du modèle moléculaire S.A.S.M. de la **néoconessine**, dans une telle configuration, est en faveur de cette interprétation.

- enfin la formation majoritaire du dérivé **118b** lors de la déshydratation de la *spiro*-hydroxyénone **116** peut s'interpréter plus aisément par une stéréochimie hydroxy-10β du produit de départ et H-10α du produit d'arrivée.

- Les données physiques, et en particulier l'absorption dichroïque circulaire, sont également en faveur de ces interprétations.

C - INTERPRETATION DES RESULTATS

RESUME DES FAITS EXPERIMENTAUX

1) - Le traitement de la **conessine** par l'acide sulfurique concentré à 0° conduit en 4 h. et presque quantitativement à l'**isoconessine**.

2) - Le traitement de la **conessine** par l'acide sulfurique dilué dans l'acide acétique (2,5/ 1) conduit, en 4 h. 30 min. et avec des rendements n'atteignant que difficilement 20 %, à la **néoconessine**. Dans la même réaction la **novoconessine** épimère en C10 du précédent est également isolée.

3) - Le traitement de l'**alloconessine** par l'acide sulfurique concentré à 0° conduit quantitativement et en quelques minutes à l'**isoconessine**.

4) - Le traitement de la **néoconessine** dans les mêmes conditions conduit rapidement à l'**isoconessine** . Le traitement de la **novoconessine** y conduit lentement et par un intermédiaire non identifié.

Deux remarques se dégagent de ces faits :

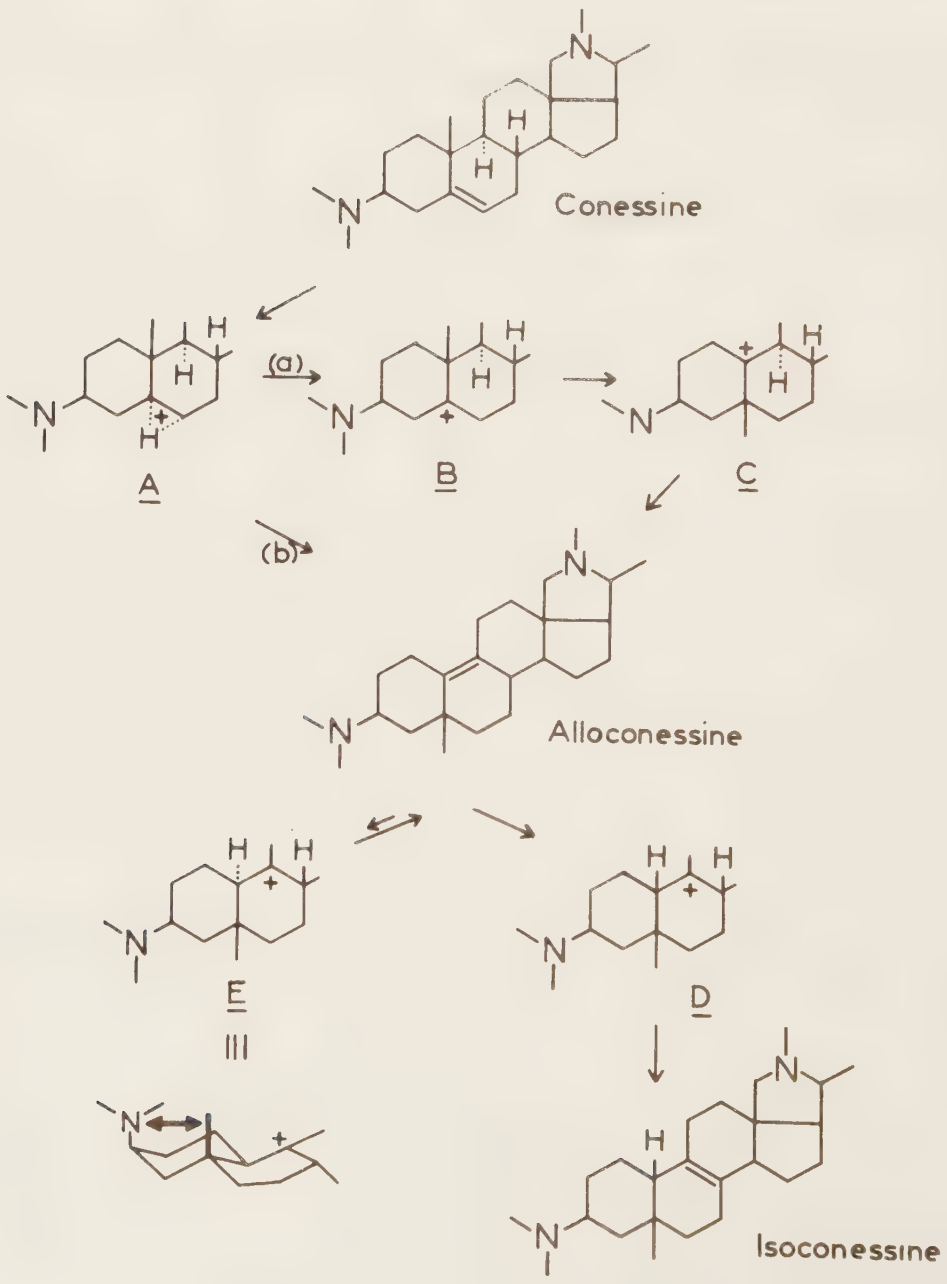
- **alloconessine, néoconessine** et **novoconessine** sont des intermédiaires. L'**alloconessine** n'est pas isolée, la **néoconessine** et la **novoconessine** sont isolées;en quantités minimes; l'**isoconessine**, terme final de ces réactions est par contre un produit stable.

- les réactions sont toutes effectuées en milieu fortement acide, et la présence d'acide acétique joue un rôle important dans leur orientation.

MECANISMES ENVISAGES

1) - OBTENTION DE L'ISOCONESSINE

La protonation par l'acide sulfurique de la double liaison 5(6) de la **conessine** peut conduire à un ion **A** qui peut évoluer selon deux voies.



- la première, non concertée, conduit à un ion **B** qui selon un mécanisme identique à la transposition de WESTPHALEN ([102c, 103a]) donne par migration du méthyle 19 l'ion **C**.
- la seconde, concertée, conduit directement à l'**alloconessine**.

Le passage à l'**isoconessine**, de stéréochimie H-10β, et insaturée en position 8(9) est impossible directement par migration de l'hydrogène-9α vers C_{10} et élimination d'un proton en C_8 : la stéréochimie obtenue dans ce cas serait en effet 10α. La formation intermédiaire d'**alloconessine**, insaturée en position 9(10), suivie d'une nouvelle attaque de la double liaison de cet isomère peut être postulée.

Deux cations porteurs d'une charge positive en C_9 et isomères en C_{10} sont alors possibles :

- le cation **D** (H-10β) menant à l'**isoconessine**,
- le cation **E** (H-10α) ne conduit à aucun produit isolé, ce qui peut s'expliquer par une instabilité de ce dérivé éventuel, instabilité dûe à la sévère interaction 1,3 diaxiale entre les substituants méthyl-5β et diméthylamino-3β.

L'**alloconessine** semble être un intermédiaire obligatoire de la transposition de la **conessine** en **isoconessine**, son instabilité dans le milieu empêche son isolement.

2) - OBTENTION DES DERIVES ABEO-1(10→5)

La transposition de la liaison C_1-C_{10} en liaison C_1-C_5 ne peut être envisagée dans le milieu acide acétique / acide sulfurique à partir d'ions de type **A** ou **B**. La notion d'antiparallélisme entre la liaison qui se rompt et celle qui s'établit, conduit à envisager la formation d'un intermédiaire convenablement orienté, tel que **F** par exemple, où le substituant R représente un substituant nucléophile issu du milieu réactionnel.

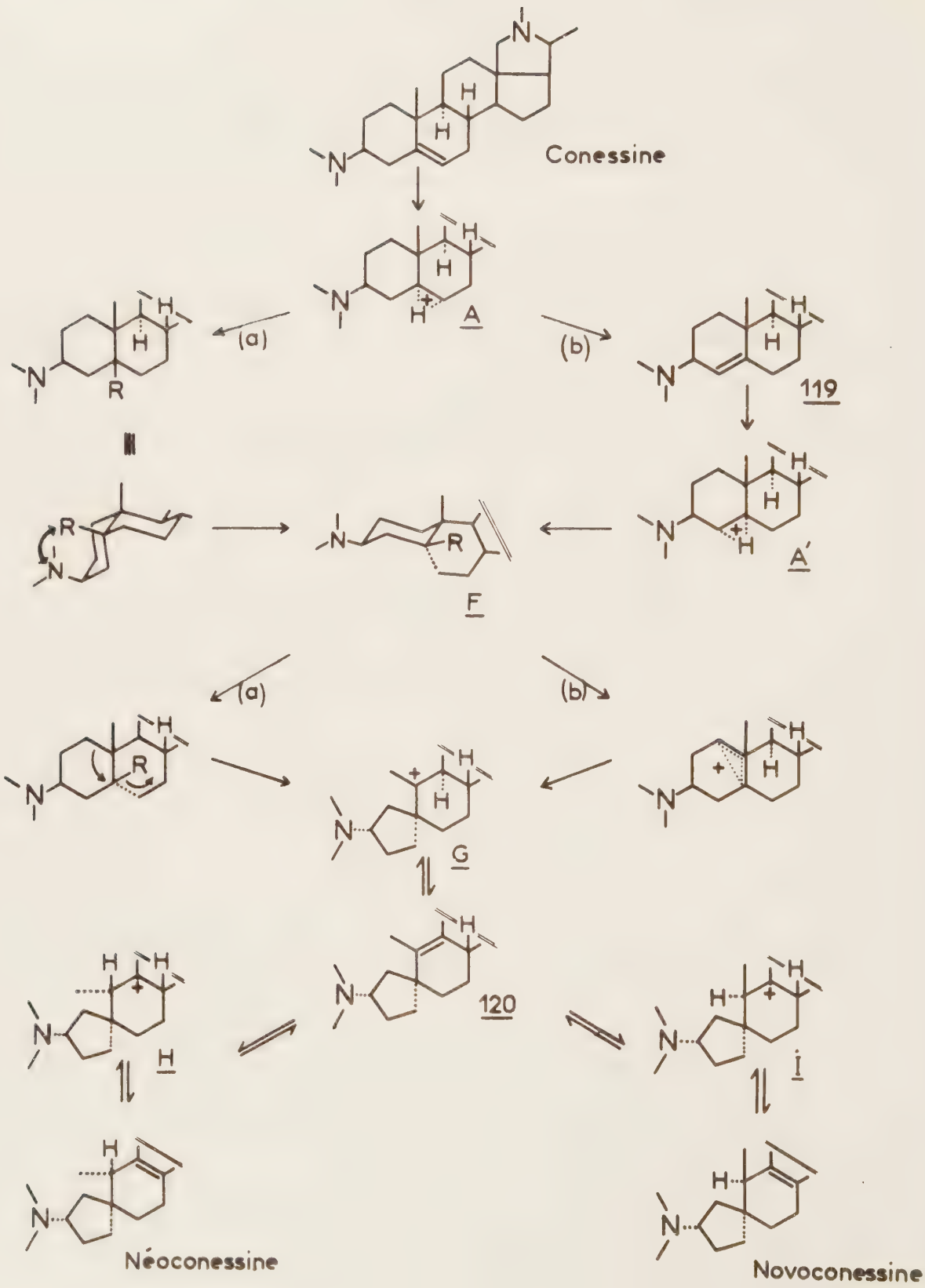
Ce substituant, pour être antiparallèle de C_1-C_{10}, doit être équatorial par rapport au cycle A (il l'est par rapport au cycle B dans les dérivés de type coprostane) ce qui impose une conformation "bateau" du cycle B dans notre hypothèse

Cette conformation peut résulter de deux mécanismes :

- dans un premier cas (a) l'attaque du cation **A** par le milieu conduirait à un coprostéroïde dans lequel l'interaction 1,3 diaxiale entre les substituants amino-3β et R-5β entraînerait une modification conformationnelle du cycle B.

- dans un deuxième cas (b) l'attaque du cation **A** conduirait, dans un premier stade, au diméthylamino - 3β conanène-4 **119** puis, dans une seconde étape, à un cation équivalent de **A** à partir de ce dérivé, soit **A'**, lequel, réattaqué par le milieu donnerait **F** avec la stéréochimie recherchée. La caractérisation du dérivé **119** dans le milieu réactionnel, au cours de la préparation de la **néoconessine**, peut être un argument à l'appui de cette hypothèse.

Le passage de l'intermédiaire hypothétique **F** à l'intermédiaire, non isolé, **G** peut alors être rapproché de la transposition obtenue par REICHSTEIN ([119]) à partir des hydroxy-14β stéroïdes. Ce passage **F**→**G** peut, comme précédemment, être concerté [voie(a)] ou ionique [voie(b)].


Conessine
A
(a)
(b)
119
A'
F
G
120
H
I
Néoconessine
Novoconessine

La formation du dérivé, non isolé, **120** insaturé en position 9(10) peut être considérée comme un intermédiaire obligatoire, homologue de l'**alloconessine**, dont l'attaque par le milieu peut conduire aux ions **I** et **H** homologues de **D** et **E**, ceux-ci donnant la **néoconessine** et la **novoconessine** respectivement.

L'isolement de ces deux isomères est ici possible, car les contraintes, évoquées précédemment pour l'épimère de l'**isoconessine**, n'existent plus.

3) - ISOMERISATION DES DERIVES ABEO-1(10→5) EN ISOCONESSINE

Les mécanismes envisagés ci-dessus peuvent être considérés comme reversibles. Le traitement par l'acide sulfurique concentré des deux épimères *abeo*-1(10 → 5) conduirait à un ion **G** puis, la liaison C_1-C_5 migrant en C_1-C_{10} par la face α de la molécule, à l'ion **B** point de départ dans l'obtention de l'**isoconessine.**

G B

DISCUSSION DES MECANISMES, AUTRES HYPOTHESES

Les mécanismes envisagés ci-dessus rendent compte des faits expérimentaux et supposent une protonation initiale de la double liaison de la **conessine** par la face α de la molécule. Cette hypothèse repose sur la réactivité générale, connue, des stéroïdes insaturés en 5(6).

Il n'est toutefois pas possible d'exclure absolument l'hypothèse d'une protonation par la face β, l'ion formé **A"** pouvant conduire directement aux dérivés *abeo*-1(10 → 5) *

A"

Les rôles éventuels joués par la présence d'un hétérocycle azoté, par la position initiale de l'insaturation, par la stéréochimie et par le degré de substitution du groupement aminé en 3 sont à l'heure actuelle examinés, et un travail d'ensemble est en cours dans notre laboratoire.

* certains de nos résultats sont peut être à rapprocher de ceux obtenus par transposition d'époxydes-5,6 par l'éthérate de trifluorure de bore (cf. tableau VI exemples IX à XII). Les différences semblent porter sur la stéréochimie obtenue en C10 et sur la stabilisation de la double liaison (en 9(10) en particulier). L'influence d'un substituant oxygéné en 6 ne peut sans doute être négligée. Voir à cet égard 1° la synthèse de l'alloconessine 2° références (107) et (108).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire, sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés, en solution chloroformique, à l'aide d'un Quick-polarimètre électronique JOUAN-ROUSSEL. Les spectres infra-rouge avec un spectrophotomètre UNICAM S.P. 100 ou INFRACORD PERKIN-ELMER. Les spectres de R.M.N. avec un spectographe VARIAN A-60 en solution dans le chloroforme deutérié, le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence ($\tau = 10$). Les spectres de masse avec un spectrographe ATLAS CH4,. Les pourcentages sont exprimés par rapport à Σ 27. Les spectres d'absorption dichroïque circulaire en solution dans le dioxanne à 25° avec un Dichrographe ROUSSEL-JOUAN.

Les microanalyses ont été effectuées dans les Laboratoires de microanalyses de l'Institut de Chimie de Substances Naturelles.

La distribution à contre-courant a été réalisée à l'aide de l'appareil "Quickfit Steady State Distribution Machine 210/25 F" en utilisant comme solvants du chlorure de méthylène et un tampon phosphaté M pH 5,6.

EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOIDES DES ECORCES DE TRONC D'HOLARRHENA FLORIBUNDA DUR.& SCHINZ.

A — EXTRAIT ALCALOIDIQUE NON METHYLE

Après séparation de la conessine par précipitation à l'état d'oxalate, 2kg de bases secondaires sont repris par 3 l. de chlorure de méthylène - 1 kg de la solution obtenue est agité en présence de 2 l. de solution saturée d'acide sulfamique. La phase aqueuse acide est lavée par 2 l. d'éther qui après évaporation sous pression réduite laissent un résidu non alcaloïdique pesant 1 g. Après alcalinisation par de l'ammoniaque en présence de glace :

BASES A : Les bases libérées sont extraites par 5 l. d'éther en plusieurs fois. La phase organique, lavée, séchée, distillée sous pression réduite, laisse un résidu pesant 114 g qui constitue les bases A.

BASES B : La phase aqueuse ci-dessus est réextraite par 5 l. de chlorure de méthylène qui après même traitement laisse un résidu pesant 241 g constituant les bases B.

ACETYLATION ET SEPARATION EN DERIVES NEUTRES ET DERIVES BASIQUES

BASES A : Les 114 g constituant les bases A sont traités pendant 4 h. à reflux par le mélange anhydride acétique 110 cm3-pyridine anhydre 110 cm3. Après élimination partielle des réactifs sous vide, le milieu est dilué par 700 cm3 d'eau et extrait par de l'éther.

Fractions neutres An : La phase éthérée, lavée jusqu'à neutralité constitue la fraction neutre. Elle est alcalinisée par de l'ammoniaque, relavée jusqu'à neutralité, séchée, évaporée et laisse un résidu sous forme de laque pesant 11 g. = An.

Fractions basiques Ab: La phase aqueuse résiduelle provenant de l'acétylation est alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite par de l'éther. L'extractum organique laisse un résidu pesant 101 g.

BASES B : Les 241 g constituant les bases B sont acétylés comme ci-dessus dans le mélange anhydride acétique 250 cm3-pyridine anhydre 250 cm3, puis séparés de façon identique en :

Fractions neutres Bn : 13,4 g

Fractions basiques Bb : solubles dans l'éther : 68 g

solubles dans le chlorure de méthylène : 78 g

FRACTIONS NEUTRES An et Bn

CHROMATOGRAPHIE DES BASES An

Les 11 g sont dissous dans du benzène et la solution obtenue est chromatographiée sur 330 g. d'alumine hydratée à 9 %. L'éluant est recueilli par fractions de 300 cm3. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous :

ELUANT	FRACTION	POIDS
Benzène	1 - 6	2,95 g.
Ether	7 - 16	5,60 g.
Ether/ Ethanol, 9/ 1	17 - 22	1,95 g.
Ethanol	23 - 25	0,40 g.

TABLEAU I

- *Les fractions* 1-16 cristallisent dans l'acétone : les cristaux ainsi isolés, purifiés par recristallisations, présentent les constantes de la diacétylconimine ($C_{26}H_{40}O_2N_2$; F 158° $[\alpha]_D$ + 16° ($CHCL_3$ - C =1)

- *Les fractions* 17-25 sont saponifiées à 200° par de la potasse éthanolique (potasse en pastilles : 2 g; eau:2 cm3;éthanol : 7 cm3). Après extraction habituelle la laque obtenue pèse 2,13 g. Cette laque est dissoute dans 5 cm3 de méthanol, et la solution additionnée de 0,5 cm3 d'aldéhyde salicylique goutte à goutte. Le produit de la réaction ne cristallise dans aucun des solvants usuels et est réuni aux dérivés correspondants provenant des bases Bn pour être chromatographié (cf. Tab. III).

CHROMATOGRAPHIE DES BASES Bn

Les 13,4 g sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 405 g d'alumine hydratée à 6 %. L'éluant est recueilli par fractions de 500 cm3 : les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous :

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 8	2,80 g.
Ether	9 - 17	2,65 g.
Ether/Ethanol, 98/2	18 - 22	2,60 g.
Ether/Ethanol, 95/5	23 - 30	3,55 g.
Ethanol	31 - 34	1,05 g.

TABLEAU II

- *Les fractions* 9-17 permettent de séparer par cristallisation un produit présentant les constantes de la diacétylconimine (cf BASES An)

- *Les fractions* 23-34 sont traitées de façon identique aux fractions 17-25 de chromatographie des BASES An, auxquelles elles sont réunies (cf tab. III)

CHROMATOGRAPHIE DES DERIVES SALICYLIDENIQUES (17-25 An et 23-34 Bn)

Les 5,05 g obtenus sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 152 g d'alumine hydratée à 6 %

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 7	1,00 g.
Ether	8 - 11	1,10 g.
Ether/Ethanol, 98/2	12 - 15	1,06 g.
Ether/Ethanol, 95/5	16 - 19	0,72 g.
Ether/Ethanol, 9/1	20 - 24	0,42 g.
Ethanol	25 - 30	0,33 g.

TABLEAU III

- *La fraction* 2 (0,245 g) cristallise dans le mélange méthanol - chlorure de méthylène et après purification pour analyse le produit présente les constantes du disalicylamino 3 β, 20 α pregnène-5 (C_{35} H_{44} O_2 N_2 F 253° ; $[\alpha]_D$ + 70° $CHCL_3$ C = 1) disalicylirehdiamine A

- *Les fractions* 3 à 7 (0,764g) cristallisent sans le mélange méthanol - acétone et après purification pour analyse le produit obtenu présente les constantes du salicylamino-3 β N'-déméthyl conadiène - 5,18 (N) (C_{28} H_{36} ON_2 ; F 253° ; $[\alpha]_D$ + 20° ($CHCL_3$ C = 1)) = salicylconkurchine

FRACTIONS BASIQUES Ab

Les 101 g sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 1 kg d'alumine standard. L'éluant est recueilli par fractions de 1 l. :

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 3	74,80 g.
Benzène	4 - 8	5,74 g.
Ether	9 - 20	11,90 g.
Ether/Ethanol, 98/2	21 - 28	6,60 g.
Ethanol	29 - 33	2,17 g.

TABLEAU IV

- *Les fractions* 2 et 3 (74,8g) sont à nouveau chromatographiées (cf Tab. V)

- *Les fractions* 4 - 8 (5,74g) de même (cf Tab. VI)

- *Les fractions 13-15* cristallisent dans l'acétone, et après purification pour analyse le produit obtenu présente les constantes de l'acétylconamine (C_{24} H_{38} ON_2; F 222° ; $[\alpha]_D$ - 16° ($CHCL_3$, C = 1)) - Par saponification à 200° par la soude éthanolique, suivie de reflux dans l'acétone et cristallisation dans ce même solvant la N-isopropylconamine est isolée et présente les constantes de la littérature C_{25} H_{40} N_2 ; F 127° ; $[\alpha]_D$ - 5° ($CHCL_3$, C =1)).

CHROMATOGRAPHIE DES FRACTIONS 2 et 3 (Tab. IV)

Les 74,8 g sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 2,25 kg d'alumine hydratée à 6 %. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 2	17,27 g.
Benzène	3 - 10	18,85 g.
Benzène/CH_2CL_2,1/1	11 - 12	0,45 g.
CH_2CL_2	13 - 20	12,68 g.
CH_2CL_2 / Ethanol, 98/2	21 - 29	20,67 g.
CH_2CL_2/ Ethanol,95/5	30 - 34	1,10 g.
Ethanol	35 - 37	1,89 g.

TABLEAU V

La plupart des fractions 2 à 24 cristallisent dans l'acétone et :

- des *fractions* 2 à 12, il est possible d'isoler par cristallisation fractionnée de l'holarrhénine pure
- *La fraction* 21 homogène en chromatographie sur couche mince de silice, cristallise dans l'acétone. Après purification pour analyse, le produit obtenu, nommé N-acétyl - holarrhéline présente les constantes suivantes . F 207° ; $[\alpha]_D$ + 10° ($CHCL_3$,C=1). Par saponification à 200° par la soude éthanolique 6 N pendant 4h. ce dérivé conduit à l'holarrhéline base : F 190° ; $[\alpha]_D$ + 18° (Ethanol, C = 1).

CHROMATOGRAPHIE DES FRACTIONS 4 à 8 (Tab. IV)

Les 5,74 g. sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 170 g. d'alumine hydratée à 3 %. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 6	2,55 g.
Ether	7 - 19	2,63 g.
Ether/ Ethanol, 99/1	20 - 23	0,09 g.
Ether/ Ethanol, 95/5	24 - 28	0,12 g.

TABLEAU VI

- *Les fractions* 2 à 9 cristallisent dans l'acétone, et après purification pour analyse, le produit isolé présente les constantes de l'acétylisoconessimine (C_{25} H_{40} ON_2 ; F 161°).

B — EXTRAIT ALCALOIDIQUE METHYLE

Les bases résiduelles provenant de l'extraction de la conessine sous forme de sulfates hydrosolubles sont agitées, après alcalinisation par de la soude, en présence d'éther de pétrole et séparées en fractions solubles et fractions insolubles dans ce solvant.

150 g. de bases issues des fractions solubles ci-dessus sont chromatographiés sur 2 kg d'alumine standard. L'éluant est recueilli par fractions de 2 l. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Hexane	1 - 3	31,5 g.
Hexane	4 - 8	18,9 g.
Hexane/CH_2 CL_2,98/2	9 - 11	7,4 g.
Hexane/CH_2 CL_2,9/1	12 - 18	24,1 g.
Hexane/CH_2 CL_2,1/1	19 - 22	16,5 g.
CH_2 CL_2	23 - 30	13,0 g.
CH_2 CL_2 /Ethanol,98/2	31 - 34	31,9 g.
CH_2 CL_2 /Ethanol,95/5	35 - 39	8,3 g.
Ethanol	40 - 42	4,7 g.

TABLEAU VII

- *La fraction* 2 cristallise dans l'acétone et fournit de la conessine

- *Les fractions* 4 à 20 semblent comparables (chromatographie sur couche mince de silice et spectres infra-rouge) et sont à nouveau chromatographiées (cf Tab. VIII)

- *Les fractions* 35 à 39 également (cf Tab.X)

CHROMATOGRAPHIE DES FRACTIONS 4 à 20 (Tab. VII)

Les 71,8 g sont dissous dans de l'hexane et chromatographiés sur 2,16 kg d'alumine standard. L'éluant est recueilli par fractions de 2 l.

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Hexane	1 - 3	0
Hexane/CH_2CL_2 ,99/1 à 9/1	4 - 10	0,06 g.
Hexane/CH_2CL_2,1/1	11 - 13	25,5 g.
CH_2CL_2	14 - 22	22,5 g.
CH_2CL_2/Ethanol,99/1	23 - 29	20,4 g.
CH_2CL_2/Ethanol,95/5	30 - 34	1,2 g.
Ethanol	35 - 38	0,6 g.

TABLEAU VIII

- *La fraction* 11 (5,05 g) est à nouveau chromatographiée (cf Tab.IX)

- *Les fractions* 14 à 25 cristallisent dans l'hexane. Le dérivé ainsi isolé est nommé holadiènine et présente après purification pour analyse les constantes suivantes : F 109° $[\alpha]_D$ + 80° ($CHCL_3$, C = 1)

CHROMATOGRAPHIE DE LA FRACTION 11 (Tab. VIII)

Les 5,05 g sont dissous dans l'hexane et chromatographiés sur 150 g d'alumine standard. L'éluant est recueilli par fractions de 150 cm3.

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Hexane	1 - 4	0,12 g.
Hexane/Benzène, 8/2	5	0,54 g.
Hexane/Benzène, 1/1	6 - 12	2,02 g.
Benzène	13 - 15	0,41 g.
Benzène/Ether, 9/1	16	0,23 g.
Benzène/Ether, 1/1	17	0,57 g.
Ether	18 - 23	0,87 g.
Ether/Ethanol, 9/1	24 - 27	0,20 g.
Ethanol	28 - 30	0,15 g.

TABLEAU IX

- *La fraction* 5 cristallise dans l'acétone. Le produit isolé, nommé holaromine présente, après purification pour analyse, les constantes suivantes : F 198° ; $[\alpha]_D$ + 90° ($CHCL_3$, C =1).

- Les fractions suivantes conduisent à l'isolement d'holadiènine (9 à 12) et de conessine (16 à 19).

CHROMATOGRAPHIE DES FRACTIONS 35 à 39 (Tab. VII)

Les 8,30 g. sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 250 g. d'alumine hydratée à 6 %. L'éluant est recueilli par fractions de 250 cm3

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 5	3,2 g.
Benzène/ CH_2CL_2, 1/ 1	6	1,2 g.
CH_2CL_2	7 - 12	
CH_2CL_2 / Ethanol, 995/ 5	13 - 21	1,4 g.
CH_2CL_2 / Ethanol, 99/ 1	22 - 27	1,3 g.
CH_2CL_2 / Ethanol, 95/ 5	28 - 32	0,8 g.
Ethanol	33 - 35	1,1 g.

TABLEAU X

- *Les fractions 6 à 12* (1,2g.) cristallisent dans le chlorure de méthylène. Le produit ainsi isolé, nommé holaline, présente, après purification pour analyse, les constantes suivantes : F 267° ; $[\alpha]_D$ + 36° ($CHCL_3$ / MeOH, 1/ 1, C = 1).

DETERMINATION DES STRUCTURES DES NOUVEAUX ALCALOIDES

STRUCTURE DE L'HOLARRHELINE

41 N-ACETYLHOLARRHELINE

F 207° $[\alpha]_D$ + 10° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre I.R.: bandes amide 1635 cm^{-1} , hydroxyle 3300 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

		τ	
CH_3 19	singulet	9,02	
CH_3 21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet	7,77	
NCH_3 (3)	singulet	7,13	
$NCOCH_3$ (3)	singulet	7,92	
CH_2 18	syst. AB : δ B	7,22	J=10 c.p.s.
H (12)	multiplet	6,38	
H (6)	multiplet	4,63	

32 HOLARRHELINE

F 190° $[\alpha]_D$ + 18° (Ethanol, C =1)

Spectre I.R. : bandes hydroxyle 3300 cm^{-1} amine secondaire 3200 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

		τ	
CH_3 19	singulet	9,05	
CH_3 21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet	7,78	
NCH_3 (3)	singulet	7,58	
CH_2 18	syst. AB : δ B	7,22	J=10 c.p.s.
H 12	multiplet	6,37	
H 6	multiplet	4,67	

Spectre de masse :

m/e 358 = M^+
m/e 343 = M - 15

m/e 71
m/e 70

33 METHYLATION DE L'HOLARRHELINE : HOLARRHENINE

1. 74 mg d'holarrhèline en solution dans 1 cm3 d'acide formique, sont portés pendant 4h. à reflux en présence de 1 cm3 d'une solution à 30 % de formaldèhyde. Après refroidissement le mélange est dilué par de l'eau puis extrait par de l'ether après alcalinisation par de l'ammoniaque. La phase organique, lavée jusqu'à neutralité par de l'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous pression réduite laisse un résidu pesant 82 mg. qui est remis en réaction.

2. Les 82 mg. ci-dessus sont mis en solution dans 5 cm3 de potasse méthanolique normale et portés à reflux pendant 30 mn. Après élimination du méthanol par distillation sous pression réduite, le milieu est extrait de la façon habituelle et laisse un résidu pesant 76 mg. Le dérivé obtenu présente, après purification pour analyse par cristallisations répétées dans l'acétone, les constantes de l'holarrhènine : F 199° $[\alpha]_D$ + 14° (Ethanol, C =1).

HEMISYNTHESE DE L'HOLARRHELINE (15c.)

L'holarrhèline a été préparée à partir de l'O-acétylholarrhènine, **43**, par déméthylation selon VON BRAUN et saponification du dérivé N-cyano N-déméthyl O-acétyl obtenu, **44**, Le produit obtenu présente les constantes de l'holarrhèline : F 189° ; $[\alpha]_D$ + 17° (Ethanol, C =1).

STRUCTURE DE L'HOLADIENINE

39 HOLADIENINE

F 110° (sublimée) $[\alpha]_D$ + 80° (CHCL $_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bandes cétone diconjuguée 1665,1635,1605 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max. 242 mμ ε = 26400 (Ethanol)

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	8,80	
CH_3	21	doublet	8,99	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,10	J=10 c.p.s.
		δ B	6,97	"
H	(1)	doublet	2,95	J=10 c.p.s.
H	(2)	deux doublets	3,82	J=10 c.p.s. et 2 c.p.s.
H	(4)	multiplet	3,95	J=2 c.p.s.

Spectre de masse :

m/e 325	$= M^+$	(5,5 %)	m/e 121		(2,5 %)
m/e 310	= M - 15	(15,0 %)	m/e 71		(7,5 %)
m/e 122		(2,1 %)			

Absorption dichroïque circulaire :

λ	345	mμ	$\Delta\varepsilon$ - 0,42
λ	358	mμ	$\Delta\varepsilon$ - 0,36

Analyse : $C_{22}H_{31}ON = 325,48$

calc. %	C	81,18	H	9,60	N	4,30
tr. %		81,58		9,83		4,19

REDUCTION DE L'HOLADIENINE

45 • PAR LE BOROHYDRURE DE POTASSIUM : CONANENE -4 OL-3β

200 mg. d'holadiènine en solution dans 5 cm3 de méthanol, sont additionnés par petites fractions, de 200 mg. de borohydrure de potassium. Après 4h. d'agitation magnétique à la température ambiante, le méthanol est chassé par distillation sous pression réduite. Après extraction habituelle, le résidu obtenu sous forme d'une mousse blanche, cristallise dans l'hexane. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes du conanène - 4 ol - 3β : F 186° $[\alpha]_D$ + 96° ($CHCL_3$, C = 1).

46 • PAR HYDROGENATION CATALYTIQUE : CONANE - 5α OL-3β

200 mg. d'holadiènine sont dissous dans 10 cm3 d'acide acétique et additionnés de 100 mg. d'oxyde de platine. Le mélange est agité magnétiquement pendant 48 h. à la température ambiante sous atmosphère d'hydrogène. Après élimination du catalyseur par filtration et extraction habituelle, un résidu pesant 195 mg. est isolé, qui présente deux taches en chromatographie sur couche mince de silice. Par cristallisation fractionnée dans l'acétone, un produit pur est séparé, qui présente les constantes du conane - 5 α ol - 3β : F 170° ; $[\alpha]_D$ +55° ($CHCL_3$, C =1).

STRUCTURE DE L'HOLAROMINE

40 HOLAROMINE

F 198° $[\alpha]_D$ + 90° ($CHCL_3$, C =1)

Spectre I.R. : bandes doubles liaisons conjuguées à 1610,800,785,745, cm^{-1}.

Spectre U.V. : λmax. 256 mμ

Spectre R.M.N. :

CH_3 21	doublet	8,95	J=6 c.p.s.
NCH_3(20)	singulet	7,78	
CH_2 18	syst. AB : δ A	8,14	J=10 c.p.s.
	δ B	7,00	"
CH_3 (4)	singulet	7,81	
H (1,2,3)	multiplets	6,90 à 7,20	

Spectre de masse :

m/e 309 = M^+	(2,0%)	m/e 306 = M-3	(3,0%)
m/e 308 = M-1	(3,5%)	m/e 294 = M-15	(11,5%)
m/e 307 = M-2	(6,0%)	m/e 71	(6,0%)

Analyse $C_{22}H_{31}N$ = 309,48

calc. %	C	85,38	H	10,10	N	4,53
tr. %		85,36		10,23		4.57

HEMISYNTHESE DE L'HOLAROMINE : METHYL-4 *NOR*-19 CONATRIENE-1,3,5(10)

1. 500 mg. d'holadiènine dissous dans 50 cm3 d'éther anhydre sont additionnés, en plusieurs fois, de 1g. d'aluminohydrure de lithium. Après 2h.30min. de reflux, le milieu est refroidi et l'excès de réactif est détruit par la quantité juste nécessaire de solution saturée de sulfate de sodium. Le précipité formé est éliminé par filtration et la phase organique évaporée sous pression réduite : le résidu forme une mousse incolore pesant 490 mg. qui est remise en réaction.

2. Les 490 mg. ci-dessus sont dissous dans 24 cm3 d'acide acétique à 80% et portés à reflux pendant 1min. Après repos d'une nuit, l'excès d'acide est éliminé sous vide et le milieu est extrait de la manière habituelle. Le produit cristallin obtenu pèse 458 mg. et est purifié par cristallisations répétées dans l'acétone. Les constantes sont celles de l'holaromine naturelle.

OXYDATION DE L'HOLAROMINE : METHYL-4 *NOR*-19 CONATRIENE-1,3,5(10) ONE-6

48 540 mg. d'holaromine dissous dans 10 cm3 d'acide acétique sont additionnés en plusieurs fois, de 750 mg. d'anhydride chromique en solution dans 2cm3 d'eau distillée. Après 2h. d'agitation magnétique à la température de 50° l'excès de réactif est détruit par addition au milieu de 4 cm3 d'éthanol.

Après 15 min. de contact, l'excès d'acide acétique et l'éthanol sont chassés sous vide et le résidu est extrait de la façon habituelle. Le produit obtenu, qui cristallise dans l'acétone, présente après purification pour analyse les constantes suivantes :

F 205° $[\alpha]_D$ + 31° ($CHCL_3$,C=1)

Spectre I.R. : bandes cétone conjuguée 1680 cm^{-1} doubles liaisons conjuguées 1580,800,780 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

		τ	
CH_3 21	doublet	8,95	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet	7,82	
CH_2 18	syst. AB : δ A	8,10	J=10 c.p.s.
	δ B	7,00	"
CH_3 (4)	singulet	7,33	
H (1,2,3)	multiplets	2,50 à 3,00	

Spectre de masse :

m/e 323 = M^+ (2,0%)	m/e 308 = M-15 (23,0%)
m/e 322 = M-1 (3,0%)	m/e 71 (9,0%)
m/e 321 = M-2 (2,5%)	m/e 43 (9,0%)

Analyse : $C_{22}H_{29}ON$ = 323,46

calc. %	C	81,69	H	9,04	N	4,33
tr. %		81,58		9,12		4,29

REDUCTION DE LA CETONE CI-DESSUS, 48, PAR LE BOROHYDRURE DE POTASSIUM :

860 mg. du dérivé 48 sont dissous dans 20 cm3 d'éthanol et additionnés en plusieurs fois, de 850 mg. de borohydrure de potassium. Après traitement habituel (cf 45) Le résidu obtenu est constitué d'un mélange de deux produits révélés par chromatographie sur couche mince de silice, qui sont séparés par cristallisation fractionnée :

49 • METHYL-4 *NOR*-19 CONATRIENE-1,3,5(10) OL-6 α

Le dérivé le plus polaire, qui cristallise dans l'acétone, présente après purification pour analyse les constantes suivantes :

F 184° $[\alpha]_D$ + 49° ($CHCL_3$, C=1)

Spectre I.R. : bandes hydroxyle 3160 cm^{-1} doubles liaisons conjuguées 1655, 1590 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3 21	doublet		8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet		7,89	
CH_2 18	syst. AB :	δ A	8,20	J=10 c.p.s.
		δ B	6,03	"
CH_3 (4)	singulet		7,59	
OH (6)	singulet		8,12	disparaissant par deutériation
H (6)	multiplet		5,00	
H (1,2,3)	multiplet		2,92	

Spectre de masse :

m/e 325 = M	(1,0%)	m/e 292 = M-43	(13,3%)
m/e 324 = M-1	(1,5%)	m/e 71	(14,5%)
m/e 310 = M-15	(9,0%)	m/e 58	(7,8%)

Analyse : $C_{22} H_{31} ON$ = 325,48

calc. %	C	81,18	H	9,60	N	4,30
tr. %		81,48		9,69		4,30

50 • METHYL-4 *NOR*-19 CONATRIENE-1,3,5(10) OL-6β

Le dérivé le moins polaire cristallise dans le benzène et présente les constantes suivantes :

F 255° $[\alpha]_D$ + 70° ($CHCL_3$, C =1)

Spectre I.R. : bandes hydroxyle 3140 cm^{-1} doubles liaisons conjuguées 1655, 1585 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

		τ	
CH_3 21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet	8,15	
CH_2 18	syst. AB : δ A	8,17	J=10 c.p.s.
	δ B	6,96	"
CH_3 (4)	singulet	7,55	
H (6)	multiplet	5,15	
H (1,2,3)	multiplet	2,90	

Spectre de masse :

m/e 325 = M^+	(ε)	m/e 292 = M-43	(12,5%)
m/e 310 = M-15	(4,9%)	m/e 71	(8,3%)

Analyse : C_{22} H_{31} ON = 325,48

calc. %	C	81,18	H	9,60	N	4,30
tr. %		81,13		9,54		4,64

ACETYLATION DES ALCOOLS 49 et 50 :

51 • METHYL-4 *NOR*-19 ACETOXY-6 α CONATRIENE-1,3,5(10)

100 mg. de l'alcool 6α 49 sont acétylés par 1cm3 d'anhydride acétique en présence de 1cm3 de pyridine, pendant 1h. à 90° sous agitation magnétique. Après traitement habituel et extraction par l'éther, le résidu obtenu, 94 mg. est chromatographié sur alumine standard. L'élution par le benzène puis le chlorure de méthylène conduit à l'isolement d'un produit pur qui cristallise dans l'éther : 1er jet 63 mg. F 164°. Après purification pour analyse le dérivé présente les constantes suivantes :

F 166° $[\alpha]_D$ + 33° ($CHCL_3$, C =1)

Spectre I.R. : bande acétoxy 1725 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3 21	doublet		8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet		7,97	
CH_2 18	syst. AB :	δ A	8,18	J=10 c.p.s.
		δ B	7,10	"
CH_3 (4)	singulet		7,86	
$OCOCH_3$ (6)	singulet		7,78	
H (6)	multiplet		3,84	
H (1,2,3)	multiplet		2,90	

Spectre de masse :

m/e 367 = M^+ (ε)	m/e 306 (4,0%)
m/e 352 = M-15 (ε)	m/e 292 =M-60-15 (23,2%)
m/e 307 = M-60 (6,0%)	m/e 71 (27,8%)

Analyse : C_{24} H_{33} O_2 N = 367,51

calc. %	C	78,43	H	9,05	N	3,81
tr. %		78,45		8,76		4,00

52 • METHYL-4 *NOR*-19 ACETOXY-6β CONATRIENE-1,3,5(10)

80 mg. de l'alcoôl 6β 50, traitès comme ci-dessus conduisent à 74 mg. d'un produit qui après purification présente les constantes :

F 151° $[\alpha]_D$ + 53° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bande ester 1710 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3 21	doublet		8,96	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet		7,97	
CH_2 18	syst. AB :	δ A	8,13	J=10 c.p.s.
		δ B	6,97	"
CH3 (4)	singulet		7,83	
$OCOCH_3$ (6)	singulet		7,81	
H (6)	multiplet		3,99	
H (1,2,3)	multiplet		2,85	

Spectre de masse :

m/e 367 = M $^{+}$	(1,0%)	m/e 306	(4,1%)
m/e 352 = M-15	(4,5%)	m/e 292 = M-60-15	(18,3%)
m/e 307 = M-60	(4,5%)	m/e 71	(13,7%)

Analyse : $C_{24}\ H_{33}\ O_2\ N = 367,51$

calc. %	C	78,43	H	9,05	N	3,81
tr. %		78,35		8,74		3,69

STRUCTURE DE L'HOLALINE

38 HOLALINE

F 267° $[\alpha]_D$ + 36° ($CHCL_3$ / Méthanol, 1/ 1, C=1,05)

Specte I.R. : bande hydroxyle 3125 cm^{-1}

Spectre R.M.N.

		τ	
CH_3 19	singulet	9,09	
CH_3 21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3 (20)	singulet	7,79	
$N(CH_3)_2$(3)	singulet	7,70	
OH (5)	singulet	8,78	disparaissant par deutériation
CH_2 18	syst. AB : δ A	8,15	J=10 c.p.s.
	δ B	7,02	"

Spectre de masse :

m/e 374 = M $^{+}$	(4,4%)	m/e 126	(3,3%)
m/e 359 = M-15	(9,4%)	m/e 84	(17,7%)
m/e 356 = M-18	(1,0%)	m/e 71	(7,2%)

Analyse : $C_{24}\ H_{42}\ ON_2 = 374,59$

calc. %	C	76,95	H	11,30	N	7,48
tr. %		77,10		11,31		7,55

DESHYDRATION DE L'HOLALINE

30 1. PAR L'ANHYDRIDE ACETIQUE EN PRESENCE D'ETHERATE DE TRIFLUORURE DE BORE:

200 mg. d'holaline en solution dans 5 cm3 d'anhydride acétique sont additionnés de 1 cm3 d'éthérate de trifluorure de bore redistillé et le mélange est agité magnétiquement pendant 30 min. à 0°. Après extraction habituelle le dérivé obtenu présente, après purification pour analyse, les constantes de la conessine 30 : F 126° $[\alpha]_D$ -4° ($CHCL_3$, C=1)

66 2. PAR L'ACIDE SULFURIQUE CONCENTRE :

200 mg. d'holaline sont ajoutés peu à peu à 2 cm3 d'acide sulfurique concentré glacé et la solution obtenue est agitée magnétiquement pendant 1h. à 0°. La solution est jetée sur de la glace pilée et après extraction habituelle, 164 mg. d'une huile, homogène en chromatographie sur couche mince de silice, sont obtenus

Les constantes physiques de la base et celles du diiodhydrate sont celles de l'isoconessine et du sel correspondant.

SYNTHESES DU DIMETHYLAMINO-3β CONANE OL-5α ET DU DIMETHYLAMINO-3β CONANE OL-5β

STEREOCHIMIE DE LA DIHYDRODIHYDROXYCONESSINE

54 DIHYDRODIHYDROXYCONESSINE : DIMETHYLAMINO-3β CONANE DIOL-5α,6β

10 g. de conessine sont mis en solution dans 250 cm3 d'acide sulfurique 2 N et additionnés, en deux fois, de 10 cm3 de perhydrol 110 vol. La solution est portée au bain-marie et maintenue 6h. à 90°. Après refroidissement l'excès de réactif est détruit par addition, en plusieurs fois, de 30 g. de thiosulfate de sodium. Les vapeurs de SO_2 sont chassées sous vide par agitation prolongée et la mixture est neutralisée par la soude en présence de glace.

Le précipité obtenu est isolé sur schott, rincé abondamment à l'eau jusqu'à neutalité, puis trituré en présence d'éther pour éliminer la conessine non oxydée.

Après séchage prolongé sous vide en présence d'anhydride phosphorique, le précipité cristallin obtenu pèse 9g. et fond à 288°. Après purification par cristallisations dans le mélange méthanol/ chlorurede méthylène-1/ 1, le produit présente les constantes suivantes :

F 296° $[\alpha]_D$ + 11° (Ethanol,C=1)

Spectre I.R. : bandes alcool à 3382 et 3143 cm^{-1}

Spectre R.M.N. : insoluble dans $CDCL_3$, pyridine deutériée

Spectre de masse :

m/e 390 = M^+	(24%)	m/e 142	(2%)
m/e 375 = M-15	(24%)	m/e 84	(19%)
m/e 372 = M-18	(4%)	m/e 71	(13%)

Analyse : C_{24} H_{42} O_2 N_2= 390,59

calc. %	C	73,85	H	10,85	N	7,18
tr. %		73,70		10,93		7,25

ACETYLATION DE LA DIHYDRODIHYDROXYCONESSINE :

55 • DIMETHYLAMINO-3β ACETOXY-6β CONANE OL-5α

10 g. de dihydrodihydroxyconessine sont acétylés par 50 cm3 d'anhydride acétique en présence de 50 cm3 de pyridine anhydre. Le mélange demeurant insoluble doit être chauffé à 80° pendant 2 h. Après extraction habituelle le résidu obtenu est chromatographié sur alumine hydratée à 6% (30 fois). Les fractions éluées par le benzène, puis le chlorure de méthylène, fournissent 9,60 g. de dérivé pur en chromatographie sur couche mince de silice, mais ne cristallisant dans aucun des solvants usuels. Un échantillon purifié par sublimation présente les constantes suivantes :

vernis incolore : $[\alpha]_D$ - 29° ($CHCL_3$,C=0,87)

Spectre I.R. : bandes ester 1722 et 1250 cm^{-1}, hydroxyle 3230 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	8,96	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,75	
$OCOCH_3$	(6)	singulet	7,96	
H	(6)	multiplet	6,13	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,16	J=10 c.p.s.
		δ B	7,03	"

56 • DIMETHYLAMINO-3β DIACETOXY-5α,6β CONANE

* EN PRESENCE D'ACIDE *PARA*-TOLUENE SULFONIQUE

2 g. de dihydrodihydroxy conessine, en suspension dans 10 cm3 de méthanol, sont neutralisés par la quantité juste suffisante d'acide p. toluène sulfonique. Après contrôle du pH un très léger excès d'acide est ajouté et la solution est agitée pendant 10 min. Le méthanol est évaporé sous pression réduite, et le résidu séché sous vide phosphorique pendant une nuit. Après addition au sel bien sec de 20 cm3 d'acide acétique et 20 cm3 d'anhydride acétique le mélange est maintenu sous agitation magnétique pendant 48 h. à la température ambiante. Après élimination sous vide des réactifs et extraction habituelle le résidu obtenu, qui pése 1,94 g. cristallise dans l'acétone : 1er jet : 1,27 g. F 268°. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 273° $[\alpha]_D$ - 50° ($CHCL_3$,C=0,85)
Spectre I.R. : bande ester 1722 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	8,93	
CH_3	21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,87	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,83	
2x $OCOCH_3$	(5,6)	singulet	8,00	
H	(6)	multiplet	4,37	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,20	J=10 c.p.s.
		δ B	7,10	"

Spectre de masse :

m/e 474 = M+	(8,4%)	m/e 355 = M-119	(8,9%)
m/e 459 = M-15	(4,9%)	m/e 354 = M-120	(6,5%)
m/e 432 = M-42	(4,6%)	m/e 84	(13,5%)
m/e 415 = M-59	(5,4%)	m/e 71	(3,7%)
m/e 389 = M-85	(6,5%)		

Analyse : $C_{28}\ H_{40}\ O_4\ N_2$ = 474,66

calc. %	C	70,85	H	9,77	N	5,90	O	13,48
tr. %		70,89		9,94		6,22		13,27

* EN PRESENCE D'ACIDE PERCHLORIQUE

Le processus est identique à ci-dessus mais le sel est mis en contact avec 30 parties d'anhydride acétique et 0,1 partie d'acide perchlorique à 65 % pendant 5 min. à 0° en évitant tout choc ou agitation. Après dilution par de l'eau et extraction habituelle, le dérivé 56 est obtenu.

SYNTHESE DES DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5,6 CONANE

57 EPOXYDE-5β,6β

2,84 g. du diester 56 ci-dessus sont ajoutés à 2,60g. de sodium en solution dans 130 cm3 d'éthanol. Après reflux de 3 h., la solution est concentrée sous vide jusqu'à consistance sirupeuse, diluée et extraite de la façon habituelle Le résidu brut obtenu pèse 2,12 g. et cristallise dans l'acétone :

1er jet : 1,50 g F 135° - 2eme jet 0,40 g F 134°

Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 137° $[\alpha]_D$ + 30° ($CHCL_3$,C=1)

Spectre I.R. : bande époxyde 1038 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	9,08	
NCH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,84	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,76	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,23	J=10 c.p.s.
		δ B	7,08	"
H	(6)	multiplet	6,96	

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+
m/e 357 = M-15
m/e 126

m/e 84
m/e 71

Analyse : $C_{24}\ H_{40}\ ON_2$ = 372,58

calc. %	C	77,36	H	10,82	N	7,52	O	4,29
tr. %		77,37		11,03		7,54		4,48

58 EPOXYDE-5α,6α

1 g de dihydrodihydroxy conessine est mis en suspension dans 25 cm3 de pyridine redistillée anhydre. La mixture, maintenue sous agitation magnétique à 0°, est additionnée peu à peu de 3 g de chlorure de méthyle sulfonyle (10 moles par mole de stéroïde). Après 1h. de réaction, la solution brune obtenue est diluée par de l'eau et extraite de la façon habituelle en milieu ammoniacal. Le résidu obtenu pèse 0,915 g et cristallise dans l'acètone 1er jet : 0,612 g F 145°.

Purifié pour analyse le produit présente les constantes :

F 146,5° $[\alpha]_D$ - 33° ($CHCL_3$, C=0,9)

Spectre I. R. : bandes époxyde 1038 et 870 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	9,03	
CH_3	21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,84	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,75	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,23	J=10 c.p.s.
		δ B	7,14	"
H	(6)	multiplet	7,13	

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+	m/e 84
m/e 357 = M-15	m/e 71
m/e 126	

Analyse : $C_{24}\ H_{40}\ ON_2$ = 372,58

calc. %	C	77,36	H	10,82	N	7,52
tr. %		77,16		11,11		7,63

ACTION DE L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM SUR LES DIMETHYLAMINO-3 β EPOXY-5,6 CONANE

* SUR L'EPOXYDE-5α,6α : DIMETHYLAMINO-3β CONANE OL-5α = HOLALINE

38

500 mg. d'époxyde 5α,6α,58, sont mis en solution dans 30 cm3 de tétrahydrofuranne, redistillé sur aluminohydrure de lithium, et additionnés de 500 mg de ce même réactif. Après 4 h. de reflux, un contrôle par chromatographie sur couche mince de silice permet de constater que la réaction est totale. L'excès d'aluminohydrure de lithium est alors détruit par la quantité juste suffisante d'une solution saturée de sulfate de sodium. Après dilution par 50 cm3 de chlorure de méthylène le mélange est trituré, puis filtré sur schott. La galette d'alumine-lithine est à nouveau triturée avec ce même solvant (3 fois 20 cm3) et les filtrats réunis et évaporés sous pression réduite.

Le résidu cristallin obtenu pèse 0,435 g et après purification, présente les constantes physiques de l'holaline naturelle.

* SUR L'EPOXYDE 5β,6β :

1,03 g. d'époxyde-5β,6β 57, sont traités de façon identique à ci-dessus par 1 g. d'aluminohydrure de lithium. Le produit brut obtenu, 1 g., qui présente deux taches en chromatographie sur couche mince de silice, est chromatographié sur colonne d'alumine standard (30 fois)

59 • DIMETHYLAMINO-3β CONANE OL-5β = ISOHOLALINE

Les fractions les moins polaires, éluées par le chlorure de méthylène, fournissent 650 mg. d'un dérivé pur qui cristallise dans l'hexane : 1er jet 0,497 g. F 140°. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 142° $[\alpha]_D$ + 100° ($CHCL_3$,C=1)

Spectre I.R. : bande hydroxyle lié à 3260 cm^{-1} ($\Delta\nu$ =300 cm^{-1})

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	9,12	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,75	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,19	J=10 c.p.s.
		δ B	7,07	"

Spectre de masse :

m/e 374 = M^+	(4,1%)	m/e 126	(1,8%)
m/e 359 = M-15	(6,1%)	m/e 84	(22,0%)
m/e 356 = M-18	(1,6%)	m/e 71	(10,0%)

Analyse : $C_{24}H_{42}ON_2$ = 374,59

calc.	%	C 76,95	H	11,30	N	7,48
tr.	%	77,10		11,31		7,55

60 • DIMETHYLAMINO-3β CONANE-5α OL-6β :

Les fractions les plus polaires de la chromatographie ci-dessus, éluées par le mélange chlorure de méthylène/méthanol-95/5, permettent d'isoler 254 mg. d'un produit pur qui cristallise dans l'acétone : 1er jet : 187 mg. F 210-211°. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 212° $[\alpha]_D$ + 33° ($CHCL_3$,C=0,85)

Spectre I.R. : bande hydroxyle 3550 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	9,06	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,83	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,72	
H	(6)	multiplet	6,26	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,17	J=10 c.p.s.
		δ B	7,00	"

Spectre de masse :

m/e 374 = M +	(8,7%)	m/e 84	(19,0%)
m/e 359 = M-15	(10,0%)	m/e 71	(13,3%)
m/e 126	(3,5%)		

Analyse : $C_{24}\ H_{42}\ ON_2$ = 374,59

calc. %	C	76,95	H	11,30	N	7,48
tr. %		76,68		11,34		7,20

Ce même dérivé est obtenu par réduction par le borohydrure de potassium (cf. technique 45) du diméthylamino-3β conane-5α one-6 61.

ACTION DE L'ETHERATE DE TRIFLUORURE DE BORE SUR LES DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5,6 CONANE

ACTION DE BF_3 SUR LE DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5β,6β CONANE

* EN PRESENCE D'UN EXCES DE REACTIF ET PENDANT 24 h. :

1,08 g. d'époxyde-5β,6β, 57, en solution dans 20 cm3 de benzène anhydre est additionné de 1 cm3 d'éthérate de trifluorure de bore redistillé. Après 24 h. d'agitation magnétique à la température du laboratoire, le milieu réactionnel est additionné d'eau distillée et l'extraction est menée de la façon habituelle. Le produit brut pése 1 g. et présente deux taches en chromatographie sur couche mince de silice. La séparation est réalisée sur colonne d'alumine standard (30 fois).

62 ₀ DIMETHYLAMINO-3β CONADIENE-4,6

La fraction la moins polaire, éluée par le benzène, conduit à l'isolement de 28 mg. de produit qui ne cristallise dans aucun des solvants usuels, mais se revéle pur en chromatographie,

Spectre I.R. : doubles liaisons conjuguées 980,872,770 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ 232,240,247 (inflexion) mμ .

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	9,08	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,72	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,12	J=10 c.p.s.
		δ B	6,96	"
3 × H	(4,6,7)		3,85 et 4,70	

Spectre de masse :

m/e 354 = M^+ (30,0%)	m/e 294 = M-60 (20,0%)
m/e 339 = M-15 (3,0%)	m/e 71 = (30%)

61 • DIMETHYLAMINO-3β CONANE-5α ONE-6

Les fractions éluées par l'éther laissent après évaporation du solvant, un résidu cristallin, pur en chromatographie sur couche mince de silice, pesant 0,39 g. Un échantillon purifié pour analyse après cristallisation dans l'acètone, présente les constantes du diméthylamino-3β conane-5α one-6 ([74.]).

F 200° $[\alpha]_D$ + 11° ($CHCL_3$, C=1)

* EN PRESENCE D'UNE QUANTITE MENAGEE DE REACTIF ET PENDANT 10 mn :

63 • DIMETHYLAMINO-3β FLUORO-5α CONANE OL-6β

300mg. d'époxyde-5β,6β, 57, en solution dans 20 cm3 de benzène anhydre sont additionnés de 0,3 cm3 d'éthérate de trifluorure de bore redistillé. Après 10 min. d'agitation magnétique à la température du laboratoire le produit de la réaction est extrait de la manière habituelle. Le résidu cristallin obtenu pése 283 mg. et cristallise dans l'acétone. Après purification pour analyse le dérivé présente les constantes suivantes :

F 247,248° $[\alpha]_D$ + 17° ($CHCL_3$, C=1)
Spectre I.R. : bande hydroxyle 3070 cm^{-1}
Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19	singulet	8,95	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,83	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,73	
H	(6)	multiplet	6,33	
CH_2	(18)	syst. AB : δA	8,17	J=10 c.p.s.
		δB	7,00	"
OH	(6)	singulet	7,29	(disparait par deutériation)

Spectre de masse :

m/e 392 = M^+	(9%)	m/e 144	(4,6%)
m/e 377 = M-15	(14,2%)	m/e 126	(2,8%)
m/e 372 = M-20	(4,6%)	m/e 84	(20,3%)
m/e 357 = M-15-20	(2,5%)	m/e 71	(20,4%)

Analyse : $C_{24}\ H_{41}\ ON_2$ F = 392,58

calc. %	C	73,50	H	10,50	N	7,13	F	4,84
tr. %		73,21		10,23		7,42		4,66

ACTION DE BF_3 SUR LE DIMETHYLAMINO-3β EPOXY-5α,6α CONANE

* EN PRESENCE D'UN EXCES DE REACTIF ET PENDANT 24 h. :

1,08 g. d'époxyde-5α,6α,58, sont traités de façon identique à l'expérience ci-dessus. Le résidu d'extraction présente deux taches en chromatographie sur couche mince de silice qui sont séparées sur colonne d'alunime.

61 • DIMETHYLAMINO-3β CONANE-5α ONE-6, :

Les fractions de tête éluées par l'éther permettent de séparer 0,170 g. de dérivé pur correspondant à la cétone 61 déjà isolée.

65 • DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10) OL-6α ,

Les fractions suivantes, ether-méthanol : 995-5 puis 95-5, contiennent 0,60 g d'un produit pur cristallisant dans l'acétone qui, après purification, présente les constantes suivantes :

F 168° $\left[\alpha\right]_D$ + 8° ($CHCL_3$,C=1,06)

Spectre I.R. : bande hydroxyle vers 3250 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19(5β)	singulet	8,78	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,75	
OH	(6)	multiplet	7,33	(disparaissant par deutériation)
CH_2	18	syst.AB: δ A	8,07	J=10 c.p.s.
		δ B	6,88	"

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+ (6,5%)	m/e 301 = M-71 (5%)
m/e 357 = M-15 (6,5%)	m/e 286 = M-71-15 (10%)
m/e 329 = M-43 (9%)	m/e 71 (43%)
m/e 312 = M-60 (5%)	

Analyse : $C_{24}H_{40}ON_2$ = 372,58

calc.	%	C	77,36	H	10,82	N	7,52
tr.	%		77,54		11,01		7,40

TRANSPOSITIONS DE LA CONESSINE EN MILIEU ACIDE
A - ISOCONESSINE

DETERMINATION DE LA STRUCTURE PLANE DE L'ISOCONESSINE

DI-IODHYDRATE D'ISOCONESSINE

20 g. de conessine sont ajoutés par petites fractions en 1h30 min. et sous agitation mécanique, à 60 cm3 d'acide sulfurique pur refroidi dans un bain de glace. L'agitation est poursuivie encore 30 min. puis la solution obtenue est versée sur de la glace pilée et le produit de la réaction extrait de la manière habituelle. Le résidu huileux obtenu, pesant 18 g., est repris par 500 cm3 d'acide acétique à 10% et la solution est additionnée de 60 g. d'iodure de potassium. Après une nuit de repos à la température ambiante, le précipité cristallin de di-iodhydrate, formé par double décomposition, est essoré, rincé par de l'eau distillée et séché : 28,5 g sont ainsi obtenus.

Un échantillonpurifié pour analyse par cristallisations répétées dans l'alcool absolu, présente les constantes suivantes :

$F > 300°$ $\left[\alpha\right]_D + 56°$ (méthanol C=0,7)

Analyse : $C_{24}\ H_{40}\ N_2\ ,\ 2\ HI = 612,43$

calc.	%	C	47,07	H	6,91	N	4,57	I	41,45
tr.	%		47,21		7,19		4,82		41,35

66 ISOCONESSINE

300 mg. du di-iodhydrate pur obtenu ci-dessus sont dissous dans 10 cm3 d'acide acétique à 50%. La solution refroidie dans un bain de glace est alcalinisée par de la soude et extraite par de l'ether. Le résidu d'extraction est une huile incolore pesant 170 mg. qui ne cristallise dans aucun des solvants usuels même après filtration sur alumine (20 fois).

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,15	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,75	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,23	J=10 c.p.s.
		δ B	7,20	"

Spectre de masse :

m/e 356 = M+	(5%)	m/e 84	(12%)
m/e 341 = M-15	(20%)	m/e 72	(2,5%)
m/e 111	(4%)	m/e 71	(5%)

* ETUDE DE LA DOUBLE LIAISON

67 N-CYANO METHYLAMINO-3β N'-CYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5 β CONANE-10β ENE-8(9)

6,50 g d'isoconessine en solution dans 400 cm3 de benzène anhydre sont ajoutés goutte à goutte sous agitation magnétique à 14 g de bromure de cyanogène sublimé dissous dans 60 cm3 de benzène anhydre portés à l'ébulition. Après 4h. de reflux, la solution refroidie est lavée par de l'eau distillée, puis par une solution chlorhydrique 2 N, lavée à nouveau jusqu'à neutralité et, après séchage et distillation, le résidu brut obtenu, qui pèse 6,70 g, est cristallisé dans l'acétone. Après purification pour analyse le dérivé présente les constantes suivantes :

F 138° $[\alpha]_D$ + 132° ($CHCL_3$ C=1,8)

Spectre I.R. : bande C≡N à 2200 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,10	
CH_3	21	doublet	8,72	J=6,5 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,27	
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,17	J=10 c.p.s.
		δ B	6,78	"
H	20	triplet	6,46	J=6,5 c.p.s.

68 N-CYANO METHYLAMINO-3β N'-CYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β DIOL-8ξ,9ξ

500 mg du dérivé, 67, ci-dessus dissous dans 30cm3 de benzène anhydre sont additionnés de 500 mg de tétroxyde d'osmium et de dix gouttes de pyridine. Après 60 h. de contact à la température ambiante sous agitation magnétique à l'abri de la lumière, le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu brut obtenu, remis en solution dans 130 cm3 de dioxanne est soumis à un barbotage de sulfure d'hydrogène pendant 10 min. Après repos d'une heure le précipité noir formé est éliminé par filtration; le filtrat laisse, après évaporation du solvant, un résidu pesant 420 mg. qui cristallise dans le mélange méthanol chlorure de méthylène 1.1

Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 252° (sublimé) $[\alpha]_D$ + 134° (CH_2CL_2 - MeOH, 1-1, C = 1)

Spectre I.R. : bande C≡N à 2200 cm^{-1}

Spectre R.M.N. : insoluble dans $CDCL_3$.

Spectre de masse

M^+ pas de pic
m/e 376 = M-18-18

Analyse : $C_{24}\ H_{38}\ O_2\ N_4$ = 412,56

calc. %	C	69,87	H	8,80	N	13,58
tr. %		69,88		9,17		13,67

69 N-CYANO METHYLAMINO-3β N'-CYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5β *SECO*-8,9 CONANE-10β DIONE-8,9

270 mg du diol ci-dessus, 68, en solution dans 45 cm3 de chloroforme anhydre redistillé sont additionnés de 0,350 g. de tétracétate de plomb et de 1 cm3 d'acide acétique dans 10 cm3 de chloroforme anhydre.
Après 3 h. de contact à la température ambiante le milieu est dilué par de l'eau distillée et extrait de la manière habituelle : 270 mg.
Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 192-193° $[\alpha]_D$ + 42° ($CHCL_3$ C=1)

Spectre I.R. : bande carbonyle à 1712 cm-1 ($CHCL_3$)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,87	
CH_3	21	doublet	8,70	J=6 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,17	
CH_3	18	singulet	6,73	
H	20	triplet	7,34	J=6 c.p.s.

Spectre de masse :
m/e 410 = M^+

Analyse : $C_{24} H_{34} O_2 N_4 = 410,54$

calc.	%	C	70,21	H	8,35	N	13,65
tr.	%		70,01		8,46		13,43

* OXYDATION CHROMIQUE DE L'ISOCONESSINE

3,50 g d'isoconessine, 66 , dissous dans 100 cm3 d'acide acétique sont additionnés goutte à goutte et sous agitation magnétique d'une solution de 3,50 g. d'anhydride chromique dans 20 cm3 d'acide acétique à 90 %. Après 20 h. à la température ambiante, le milieu est dilué par de l'eau distillée et extrait de la manière habituelle. Le résidu obtenu pèse 3 g. et est formé d'un mélange séparé sur colonne d'alumine hydratée à 3% (30 fois) . Le tableau suivant résume les résultats :

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Benzène	1 - 5	1,010 g.
Benzène	6 - 7	0,270 g.
Benzène-Ether 1-1	8 - 10	1,190 g.
Ether	11 - 15	0,450 g.
Ether-Ethanol 98-2	16 - 20	

71 • OXO-11 ISOCONESSINE

Les 270 mg. élués par le benzène (F. 6 et 7) sont cristallisés pour analyse dans l'éther de pétrole et présentent les constantes suivantes :

F 88° $[\alpha]_D + 103°$ ($CHCL_3$ C=1)

Spectre I.R. : bande carbonyle conjugué 1670 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre U.V. : λ 252 mμ ε = 8.100 (éthanol)

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,20	
CH_3	21	doublet	8,98	J=5,5 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,84	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,77	
CH_2	18	syst. AB : δA	8,17	J=9 c.p.s.
		δB	7,19	"
CH_2	12	syst. AB : δA	7,84	J=15 c.p.s.
		δB	7,40	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M^+	(10%)	m/e 84	(52%)
m/e 355 = M-15	(6%)	m/e 72	(3%)
m/e 111	(8%)	m/e 71	(11%)

Analyse : $C_{24}H_{38}ON_2$ = 370,56

calc. %	C	77,78	H	10,34	N	7,56
tr. %		77,37		10,19		7.60

70 • OXO-7 ISOCONESSINE

Les 450 mg provenant des fractions 11 à 20 sont purifiés pour analyse et présentent après cristallisations dans l'hexane, les constantes suivantes :

F 126° $[\alpha]_D$+ 90° ($CHCL_3$ C=1)

Spectre I.R. bande carbonyle conjugué 1670 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre U.V. : λ 250 mμ ε = 9.100 (éthanol)

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19(5β)	singulet	9,05	
CH_3	21	doublet	9,00	J=5,5 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,87	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,77	
CH_2	18	syst. AB : δA	8,28	J =9 c.p.s.
		δB	7,30	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M^+	(14%)	m/e 84	(3%)
m/e 355 = M-15	(40%)	m/e 72	(1,5%)
m/e 111	(1%)	m/e 71	(2%)

Analyse : $C_{24}\ H_{38}\ ON_2$ = 370,56

calc. %	C	77,78	H	10,34	N	7,56
tr. %		77,56		10,13		7,34

* REDUCTION SELON BIRCH DES CETONES CONJUGUEES 70 et 71 :

72 • DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-8β,9β,10β ONE-7

250 mg. d'oxo-7 isoconessine, 70 sont dissous dans 15 cm3 d'hexane et ajoutés à une solution de 600 mg de lithium dans 80 cm3 d'ammoniac liquide. Après 75 min. d'agitation, 6 g de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu et l'ammoniac est éliminé par retour à la température ambiante. Le milieu est alors dilué par de l'eau distillée et extrait par de l'éther. Après traitement habituel de la phase organique, le résidu obtenu, qui pése 235 mg, est cristallisé dans l'acétone. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 150° (sublimé) $\left[\alpha\right]_D$ - 54° ($CHCL_3$, C=1)

Spectre I.R. : bande carbonyle 1715 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,98	
CH_3	21	doublet	9,03	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,79	
CH_2	18	syst. AB : δA	8,47	J=8,5 c.p.s.
		δB	6,57	"

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+	(8%)	m/e 84	(3,5%)
m/e 355 = M-15	(50%)	m/e 72	(1,5%)
m/e 138	(1,5%)	m/e 71	(5%)

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne,20°)

λ 295 mμ	Δε + 0,71
λ 303 mμ	Δε + 0,85
λ 313 mμ	Δε + 0,59

Analyse : $C_{24}\ H_{40}\ ON_2$ = 372,58

calc. %	C	77,36	H	10,82	N	7,52
tr. %		77,34		10,83		7,50

- DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-8β,9β,10β OL-11ξ

420 mg. d'oxo-11 isoconessine, 71, en solution dans 20 cm3 d'éther, sont ajoutés peu à peu à 200 cm3 d'ammoniac liquide contenant 10 cm3 de méthanol. Au mélange obtenu sont ajoutés, par petites portions, 500 mg de lithium. Après addition totale, 5 g de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu, qui après la même extraction que ci-dessus, permet d'obtenir un résidu de 365 mg. cristallisant dans l'acétone.

Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 191° $[\alpha]_D$ + 102° ($CHCL_3$, C=0,8)

Spectre I.R. : bande hydroxyle 3310 cm $^{-1}$

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,01	
CH_3	21	doublet	8,97	J=5,5 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,88	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,77	
H	(11)	multiplet	6,60	
CH_2	18	syst. AB : δA	8,05	J=9,5 c.p.s.
		δB	7,17	"

Spectre de masse :

m/e 374 = M^+	(9%)	m/e 84	(12%)
m/e 359 = M-15	(16%)	m/e 71	(9%)
m/e 124	(6%)		

Analyse : C_{24} H_{42} ON_2 = 374,58

calc. %	C	76,95	H	11,30	N	7,48
tr. %		76,64		11,35		7,66

73 • DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-8β,9β,10β ONE-11

130 mg. de l'alcool ci-dessus en solution dans 25 cm3 d'acétone, sont oxydés pendant 20 min. à la température ambiante, par 0,25 cm3 de réactif de JONES ([120]) . Après extraction habituelle, puis chromatographie sur colonne d'alumine standard (30 fois), 70 mg. de dérivé cétonique pur sont obtenus, qui ne cristallisent dans aucun des solvants usuels :

Spectre I.R. : bande carbonyle 1722 cm^{-1} (CCL_4)

Spectre de R.M.N.

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,01	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,86	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,78	
CH_2	(18)	syst. AB : δ A	8,16	J 9 c.p.s.
		δ B	7,28	"
CH_2	(12)	syst. AB : δ A	7,92	J 12 c.p.s.
		δ B	7,60	"

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+	37%	m/e 84	6%
m/e 357 M-15	14%	m/e 71	1,5%
m/e 124	0,5%		

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne,20°)

λ 292 mμ	Δε + 5,02
λ 299 mμ	Δε + 6,42
λ 308 mμ	Δε + 6,25
λ 318 mμ	Δε + 3,40

* ETUDE DU CYCLE A

— OBTENTION DE L'ISOCONENONE

74 N-CYANO METHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9)

3,40 g. d'isoconessine en solution dans 200 cm3 d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte en 4h. et sous agitation magnétique à une solution maintenue à 0° de 4 g. de bromure de cyanogène sublimé dans 40 cm3 d'éther anhydre. Après fin de l'addition le milieu est agité pendant encore 1h. puis lavé par de l'eau et extrait par une solution chlorhydrique 2 N. Les phases aqueuses sont ensuite alcalinisées par de l'ammoniaque et extraites de la manière habituelle, le résidu obtenu, qui pèse 2,96 g., cristallise dans l'acétone, et un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 116° $[\alpha]_D$ + 79° ($CHCl_3$, C=1)

Spectre I.R. : bande C ≡ N à 2200 cm^{-1}

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,12	
CH_3	21	doublet	8,97	J=5,5 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,27	
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
CH_2	18	syst. AB : δA	8,20	J=9 c.p.s.
		δB	7,18	"

Analyse : $C_{24}\ H_{37}\ N_3$ = 367,56

calc.	%	C	78,42	H	10,15	N	11,43
tr.	%		78,31		10,40		11,15

75 METHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9) : ISO-ISOCONESSIMINE

2,39 g. du dérivé ci-dessus, **74**, sont traités pendant 60 h. à reflux, sous atmosphère d'azote, par 100 cm3 de potasse 6 N dans l'éthanol à 80%. Après distillation sous pression réduite de l'excès d'éthanol, le sirop obtenu est dilué par de l'éther puis lavé par de l'eau jusqu'à neutralité. Après traitement habituel des phases organiques, le résidu obtenu, qui pèse 2,25 g, ne cristallise dans aucun des solvants usuels même après filtation sur colonne d'alumine hydratée à 3% (20 fois)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,15	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,57	
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,22	J=9 c.p.s.
		δ B	7,17	"

Spectre de masse :

m/e 342 = M^+		m/e 71	
m/e 327 = M-15		m/e 70	

Le dichlorhydrate préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F $>$ 300° $\left[\alpha\right]_D$ + 75° (méthanol C=1)

Analyse : C_{22} H_{38} N_2 , 2 CLH = 414,84

calc.	%	C	66,48	H	9,70	N	6,74	CL	17,07
tr.	%		66,22		9,73		6,56		16,95

76 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9) ONE-3 : ISOCONENONE

* à 1,1 g. du dérivé ci-dessus, 75, dissout dans 40 cm3 de chlorure de méthylène sont ajoutés sucessivement 1g. de sulfate de sodium anhydre et peu à peu 0,45g. de N-chloro succinimide. Après 90 min. d'agitation magnétique, le milieu est lavé par de l'eau et les phases organiques distillées sous pression réduite sans dépasser 30°.

* La chloramine ainsi obtenue est traitée à reflux sous atmosphère d'azote par une solution de 0,75 g. de sodium dans 75 cm3 de méthanol. Après 2 h. de reflux la solution est versée dans 250 cm3 d'acide sulfurique 7 N (20%) et abandonnée 12h. à la température du laboratoire. L'extraction habituelle conduit à 980 mg. de dérivé huileux qui est chromatographié sur colonne d'alumine hydratée à 3% (30 fois) . Les fractions les moins polaires, éluées par le benzène conduisent à 650 mg. d'isoconénone pure quoique ne cristallisant dans aucun des solvants usuels .

Spectre I.R. : 1730 cm^{-1} (CCL_4)

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,04	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,81	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,20	J=9 c.p.s.
		δ B	7,17	"

BROMATION DE L'ISOCONENONE

77 N'-DEMETHYL CYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9) ONE-3

600 mg d'isoconènone, en solution dans 60 cm3 de benzène anhydre, sont ajoutés lentement et sous agitation magnétique et atmosphère d'azote à 1,20 g de bromure de cyanogène sublimé dissout dans 10 cm3 de benzène anhydre porté à l'ébullition. Après 4 h. de reflux la solution est refroidie, lavée par de l'eau, puis par une solution chlorhydrique 2 N. La phase organique, relavée jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium anhydre, conduit, après évaporation sous pression réduite, à un résidu pesant 550 mg. qui est chromatographié sur colonne d'alumine standard (30 fois). Les fractions benzèniques permettent d'obtenir 390 mg. de dérivé pur, cristallisant dans l'acétone.

Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 140° $[\alpha]_D$ + 158° ($CHCL_3$, C=1)

Spectre I.R. : bandes C≡N 2200 cm -1, carbonyle 1718 cm -1

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,04	
CH_3	21	doublet	8,71	J=6,5 c.p.s.
H	(20)	triplet	6,47	"
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,07	J=9,5 c.p.s.
		δ B	6,75	"

Absorption dichroïque circulaire :

dioxanne, 20°		EPA 20°		EPA - 192°	
λ mμ	Δε	λ mμ	Δε	λ mμ	Δε
288 (infl.)	+ 0,53	289 (infl.)	+ 0,52	285	+ 0,60
293	+ 0,59	297	+ 0,58	292	+ 0,74
302	+ 0,59	304	+ 0,49	302	+ 0,73
312	+ 0,34	315	+ 0,23	312	+ 0,44

Analyse : $C_{22}\ H_{30}\ ON_2$ = 338,48

calc.	%	C	78,06	H	8,93	N	8,28
tr.	%		78,21		8,69		8,28

78 BROMO-4 α N'-DEMETHYL CYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9) ONE-3

500 mg du dérivé 77 ci-dessus en solution dans 5 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre redistillé, sont additionnés de 500 mg, soit ≈ 1,1 mole, de réactif (P.T.T. : tribromure de triméthylphénylammonium) . Le milieu est maintenu sous agitation magnétique à la température du laboratoire pendant 20 h, après décoloration progressive un abondant précipité se forme. Après dilution par de l'eau et addition de carbonate disodique q.s.p. neutraliser, l'extraction par l'éther conduit à un résidu brut pesant 600 mg, qui est filtré sur florisil (10 fois) : 565 mg purs sont ainsi obtenus et cristallisés dans l'éthanol. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 206° $\left[\alpha\right]_D^{20}$ + 126° ($CHCl_3$, C=1)

Spectre I.R. : bande carbonyle (brome en "α") 1743 cm -1

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,83	
CH_3	21	doublet	8,70	J=6,5 c.p.s.
H	(20)	quadruplet	6,38	"
H	(4)	singulet	5,29	
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,04	J =10 c.p.s.
		δ B	6,75	"

Analyse : $C_{22}\ H_{29}\ ON_2\ Br$ = 417,38

calc.	%	C	63,31	H	7,00	N	6,71	Br	19,15
tr.	%		63,18		6,97		6,54		18,94

* SPECTROMETRIE DE MASSE DE L'ISOCONESSINE ET DE SES DERIVES
OBTENTION DE LA DIETHYLISOCONIMINE

79 METHYLAMINO-3β N'-DEMETHYL-20 *NOR*-19 METHYL-5β
CONANE-10β ENE-8(9) : ISOCONIMINE

200 mg de dicyano isoconimine, 67, sont traités 60 h. à reflux, sous atmosphère d'azote, par 10 cm3 de potasse méthanolique 6 N. Après traitement habituel (cf 75) et chromatographie sur colonne d'alumine hydratée à 3 % (30 fois), 160 mg de base pure sont obtenus.

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,17	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6,5 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,62	
H	(20)	triplet	6,98	J=6,5 c.p.s.
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,62	J=10,5 c.p.s.
		δ B	6,98	"

La base ne cristallisant dans aucun des solvants usuels, le dichlorhydrate est préparé et présente après purification pour analyse, les constantes suivantes :

F >300° $[\alpha]_D$ + 67° ($CHCL_3$, C=1)

Analyse : $C_{22}\ H_{36}\ N_2$, 2 CLH = 401,46

calc. %	C	65,81	H	9,54	N	6,97	CL	17,16
tr. %		65,37		9,60		7,23		17,37

80 ACETYLMETHYLAMINO-3β N'-ACETYL-20 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9) : DIACETYLISOCONIMINE.

120 mg d'isoconimine, 79, sont dissous dans 1 cm3 d'anhydride acétique et portés sur un bain-marie bouillant pendant 30 min. Après un nouveau contact de 30 min. à la température ambiante, l'excès de réactif est éliminé sous vide, le milieu est dilué par de l'eau, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par l'éther : 142 mg. sont obtenus, qui cristallisent dans l'acétone. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 197° $[\alpha]_D$ + 56° ($CHCL_3$, C=1)

Spectre I.R. : bande amide à 1635 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,13	
CH_3	21	doublet	8,78	J=6,5 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,23	
$2 \times NCOCH_3$	(3,20)	singulet	7,96	
CH_2	18	syst. AB : δ B	6,80	J=10 c.p.s.

Analyse : $C_{26} H_{40} O_2 N_2$ = 412,60

calc. %	C	75,68	H	9,77	N	6,79
tr. %		75,78		9,77		6,90

81 ETHYLMETHYLAMINO-3β N'-ETHYL-20 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-10β ENE-8(9) : DIETHYLISOCONIMINE.

175 mg de diacétylisoconimine, 80, sont dissous dans 20 cm3 de tétrahydrofuranne redistillé, et additionnés de 250 mg. d'aluminohydrure de lithium. La suspension ainsi obtenue est portée à reflux, sous agitation magnétique, pendant 20 h. Après refroidissement, l'excès de réactif est détruit par la quantité juste nécessaire d'une solution saturée de sulfate de sodium, et le précipité formé est séparé par filtration, après dilution par de l'éther. Les phases organiques, après plusieurs rinçages du précipité, laissent après évaporation, un résidu huileux pesant 150 mg. Après chromatographie sur colonne d'alumine hydratée à 3% (30 fois), 120 mg. de dérivé pur sont isolés à partir des fractions éluées par le benzène, mais la base ne cristallise dans aucun des solvants usuels.

La multiplicité des signaux rend le spectre de R.M.N. difficilement interprétable

Spectre de masse :

m/e 384 = M +	7%	m/e 98	20%
m/e 369 = M-15	23%	m/e 85	3%
m/e 125	7%		

Le di-chlorhydrate, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes :

F > 300° $[\alpha]_D$ + 90° (méthanol C=1)

Analyse : $C_{26}\ H_{44}\ N_2$, 2 CLH = 457,55

calc. %	C	68,25	H	10,13	N	6,12	CL	15,49
tr. %		67,87		10,01		5,77		15,69

REDUCTION SELON HUANG-MINLON DE LA CETONE 72

82 DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANE-8ξ,9ξ10 β.

200 mg. de la cétone saturée,72, en solution dans 0,8 cm3 d'hydrate d'hydrazine sont versés dans 5 cm3 de glycol contenant 800 mg. de potasse en pastille. Après reflux d'une heure, l'eau formée est éliminée par distillation à l'air libre, puis le reflux est repris pendant une nuit (θ > 190°). Après refroidissement le milieu est dilué puis extrait par de l'éther de la manière habituelle. Le résidu huileux obtenu, qui pèse 150 mg. est chromatographié sur colonne d'alumine standard (30 fois). Les fractions éluées par l'hexane permettent de séparer 26 mg. d'un produit monotache mais ne cristallisant pas. (Les fractions suivantes sont constituées de mélanges de trois produits qui ne sont plus cétoniques - I.R. - mais non séparables par chromatographie, et sans doute isomères du premier sur les carbones 8 et 9 . En particulier le spectre de masse du mélange est quasiment superposable à celui décrit ci-dessous, alors alors que le spectre de R.M.N. montre un mélange).

Caractéristiques physiques des 26 mg. purs:

Spectre R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,97	
CH_3	21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,81	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,21	J=9,5 c.p.s.
		δ B	6,88	"

Spectre de masse :

m/e 358 = M^+	(1,5%)	m/e 124	(5%)
m/e 343 = M-15	(16,5%)	m/e 84	(16 %)
m/e 341	(11,8%)	m/e 71	(6,5%)
m/e 300	(5%)	m/e 58	(3%)

ETUDE DU DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

* OBTENTION DE L'ALLOCONESSINE

83 DIMETHYLAMINO-3β ACETOXY-6β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

10 g. de diméthylamino- 3β acétoxy-6β conane ol-5α, 55, sont mis en suspension dans 50 cm3 d'anhydride acétique sous agitation magnétique et maintenus à 0° - 5 cm3 d'acide sulfurique concentrés sont ajoutés goutte à goutte en évitant tout échauffement. Après 30 min. de contact, le mélange est jeté sur de la glace pilée, dilué, et alcalinisé par de l'ammoniaque en présence d'éther de pétrole. Après extraction habituelle, 8,50 g. de dérivé huileux incolore sont obtenus. Après chromatographie sur colonne d'alumine hydratée à 6%, 6,80 g. de dérivé pur sont obtenus à partir des fractions éluées par le benzène et cristallisent dans l'éther de pétrole glacé .
Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 102° (sublimé) $\left[\alpha\right]_D$ + 126° ($CHCL_3$, C = 2,25) $\left[M\right]_D$ + 522°

Spectre I.R. : bandes ester 1715 et 1220 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,87	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,78	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,80	
$COCH_3$	(6)	singulet	7,94	
H	(6)	multiplet	5,08	
CH_2	18	syst. AB : δ B	6,87	J=10 c.p.s.

Spectre de masse :

m/e 414 = M^+	(7%)	m/e 343 = M-71	(2,5%)
m/e 399 = M-15	(8%)	m/e 328 = M-71-15	(6%)
m/e 371 = M-43	(1,5%)	m/e 284 = M-71-59	(3%)
m/e 355 = M-59	(3%)	m/e 268 = M-71-60-15	(3%)
m/e 354 = M-60	(4%)	m/e 71	(24%)

Analyse : $C_{24}\ H_{42}\ O_2\ N_2$ = 414,61

calc. %	C	75,31	H	10,21	N	6,76
tr. %		75,11		10,40		6,64

84 DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10) OL-6β

5 g. de l'ester transposé, 83, ci-dessus, sont saponifiés pendant 16 h. à la température du laboratoire par l'action de 5 g. de potasse en solution dans 40 cm3 de méthanol à 80%. Après concentration sous pression réduite jusqu'à consistance sirupeuse du milieu, celui ci est extrait de la manière habituelle par l'éther de pétrole; ce qui conduit à 4,45 g. de résidu huileux incolore qui est flitré sur colonne d'alumine hydratée à 6% (20 fois) . Après élimination des fractions de tête qui contiennent du produit de départ mélangé à l'alcool attendu (0,47g), 3,92 g sont obtenus purs et cristallisent, quoique difficilement, dans l'éther de pétrole. Un échantillon purifié pour analyse conduit aux constantes suivantes :

F 137° $[\alpha]_D$ + 185° ($CHCL_3$ C=1,04)

Spectre I.R. : bande hydroxyle vers 3100 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,97	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,78	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,78	
OH	(6)		6,88	(disparaissant par deutériation)
H	(6)	multiplet	6,42	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,05	J=10 c.p.s.
		δ B	6,88	"

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+	(11%)	m/e 301 = M-71	(5%)
m/e 357 = M-15	(12%)	m/e 286 = M-71-15	(13%)
m/e 329 = M-43	(2%)	m/e 71	(31%)
m/e 301 = M-60	(7%)		

Analyse : $C_{24}\ H_{40}\ ON_2$ = 372,58

calc. %	C	77,36	H	10,82	N	7,52
tr. %		77,52		11,02		7,41

85 DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10) ONE-6

3 g. de l'alcool, **84**, ci-dessus, en solution dans 25 cm3 d'acétone glacée sont additionnés, goutte à goutte, de 3 cm3 de réactif oxydant de JONES ([120]); le milieu, maintenu à -10° pendant 3 h. sous agitation magnétique intense, est ensuite neutralisé par addition de 1 cm3 de méthanol, puis dilué par de l'eau et extrait en milieu ammoniacal par l'éther de pétrole dans les conditions habituelles. Le résidu obtenu, 2,85 g, est constitué d'un mélange, de produit d'oxydation et de produit de départ, qui est chromatographié sur colonne d'alumine hydratée à 6% (30 fois). Les fractions éluées par du benzène pésent 1,60 g. Le produit obtenu, pur, cristallise difficilement dans l'éther de pétrole glacé et présente, après purification pour analyse, les constantes suivantes :

F 78° $[\alpha]_D$ 0° ($CHCL_3$ C=1)

Spectre I.R. : bande carbonyle (β γ insaturé) 1740 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,74	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,78	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,07	J=10 c.p.s.
		δ B	6,97	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M^+	(12,5%)	m/e 299 = M-71	(8%)
m/e 355 = M-15	(11%)	m/e 284 = M-71-15	(7%)
m/e 327 = M-43	(17%)	m/e 71	(6,5%)
m/e 310 = M-60	(4,5%)		

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ max. 296,5 mμ $\Delta\varepsilon$ - 3,03

Analyse : $C_{24}H_{38}ON_2$ - 370,56

calc. %	C	77,78	H	10,34	N	7,56
tr. %		77,81		10,33		7,53

N.B. : des conditions d'oxydation variées n'ont pas permis de dépasser des rendements de 50 à 60% en produit oxydé. Le produit de départ isolé en queue de chromatographie est donc réoxydé selon la même technique.

65 DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10) OL-6α

200 mg. de la cétone, 85 , ci-dessus, en solution dans 5 cm3 d'éthanol, sont additionnés, en plusieurs fois, de 200 mg de borohydrure de potassium. Après 3 h. d'agitation magnétique à la température du laboratoire, le produit de départ a disparu du milieu (contrôle par chromatographie en couche mince de silice). Après extraction habituelle 195 mg. cristallisant dans l'acétone sont isolés. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes du dérivé 65 déjà obtenu par action de l'éthérate de trifluorure de bore sur le diméthylamino-3β époxy-5α, 6α conane, 58.

86 DIMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10) : ALLOCONESSINE

1,50 g. de la cétone 85 sont dissous dans 5 cm3 d'hydrate d'hydrazine. A cette solution sont ajoutés 40 cm3 de glycol anhydre dans lesquels ont été préalablement dissous 5 g. de potasse en pastille. Après traitement et extraction habituelle (cf 82) 1,45 de résidu huileux incolore sont obtenus. Par filtration sur alumine hydratée à 3% (20 fois). 1,30 g de produit pur, mais ne cristallisant dans aucun des solvants usuels, sont isolés.

$[\alpha]_D$ + 131° ($CHCL_3$ C=1,4)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,90	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,79	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,05	J=10 c.p.s.
		δ B	6,88	"

Spectre de masse :

m/e 356 = M^+	(8%)	m/e 285 = M-71	(6%)
m/e 341 = M-15	(11%)	m/e 270 = M-71-15	(10%)
m/e 296 = M-60	(5,5%)	m/e 71	(10,5%)

Le di-iodhydrate préparé, comme pour l'isoconessine, par double décomposition entre l'iodure de potassium et le diacétate d'alloconessine, présente, après purification pour analyse, les constantes suivantes :

F 311° $[\alpha]_D$ + 76° ($CHCL_3$ / EtOH, 3/1, C=0,9)

Analyse : $C_{24}\ H_{40}\ N_2\ ,\ 2\ IH$ - 612,43

calc. %	C	47,07	H	6,91	N	4,57	I	41,45
tr. %		46,82		6,84		4,41		41,51

* ETUDE CHIMIQUE DE L'ALLOCONESSINE

CYCLE A : OBTENTION DE L'ALLOCONENONE

87 N-CYANOMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

1g. d'alloconessine est traité de même façon que l'isoconessine pour conduire au dérivé **74**. 985 mg. sont ainsi obtenus et, après filtration sur alumine standard (20 fois), 910 mg purs, qui cristallisent dans l'éther de pétrole. Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 82° $[\alpha]_D$ + 123° ($CHCL_3$, C=1,07)

Spectre I.R. : bande C≡N à 2200 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,85	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	singulet	7,17	
CH_2	18	syst. AB : δ B	6,87	J=10 c.p.s.

Spectre de masse :

m/e 367 = M^+ (6,5%)
m/e 352 = M-15 (47,5%)
m/e 71 (25%)

Analyse : C_{24} H_{37} N_3 =367,56

calc. %	C	78,43	H	10,15	N	11,43
tr. %		78,14		10,07		11,39

88 METHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

1 g. du dérivé , **87** , ci-dessus est traité de façon identique au produit correspondant de l'isoconessine pour préparer le dérivé **75**. 860 mg sont ainsi obtenus, qui cristallisent difficilement dans l'éther de pétrole.
Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 63° $[\alpha]_D$ + 137° ($CHCL_3$, C= 0,9)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,87	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6,5 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	singulet	7,63	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,05	J=10 c.p.s.
		δ B	6,87	"

Spectre de masse :

m/e 342 = M^+ (17%)
m/e 327 = M-15 (33%)
m/e 71 (40%)

Analyse : $C_{23}\ H_{38}\ N_2 = 342,55$

calc.	%	C	80,64	H	11,18	N	8,12
tr.	%		80,47		11,15		8,23

89 *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10) ONE-3 : ALLOCONENONE

100 mg. du dérivé, **88** , ci-dessus sont traités comme le dérivé correspondant de l'isoconessine pour préparer l'isoconénone **76** . 93 mg. d'alloconénone impure sont ainsi obtenus, et après filtration sur colonne d'alumine standard (20 fois), 87 mg qui cristallisent dans l'éther de pétrole. Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 130° $[\alpha]_D$ + 56° ($CHCL_3$, C=0,95)

Spectre I.R. : bande carbonyle à 1721 cm^{-1} (CL_4 C)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	9,00	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,03	J=10 c.p.s.
		δ B	4,84	"

Spectre de masse :

m/e 327 = M^+

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ 301 mμ	Δε - 0,610
λ 294 mμ	Δε - 0,643

Analyse : $C_{22}\ H_{33}\ ON$ = 327,49

calc.	%	C	80,68	H	10,16	N	4,28
tr.	%		80,72		10,39		4,16

ETUDE DE LA DOUBLE LIAISON

91 N-CYANOMETHYLAMINO-3β N'-DEMETHYLCYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5β CONANE DIOL-9ξ, 10ξ

- A - . 2 g. d'alloconessine 86 sont traités comme l'isoconessine pour préparer le dérivé 67. 1,96 g. sont ainsi obtenus et après flitration sur colonne de silice / cellite, 2/1, 1,30 g de produit pur mais ne cristallisant dans aucun des solvants usuels, qui sont immédiatement remis en réaction.

- B - 900 mg. du dérivé ci-dessus sont traités, comme le produit correspondant de l'isoconessine pour préparer le dérivé 68, par 1g de tétroxyde d'osmium et conduisent à 600 mg. qui cristallisent dans le méthanol. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 236° $[\alpha]_D$ + 173° ($CHCL_3$, C=1)

Spectre I.R. : bandes C≡N 2200 cm^{-1} et hydroxyle 3350 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,72	
CH_3	21	doublet	8,72	J=6 c.p.s.
NCH_3	3	singulet	7,13	
H	(20)	quadruplet	6,21	J=6 c.p.s.
CH_2	18	syst. AB : δ A	6,95	J=10 c.p.s.
		δ B	6,70	J=10 c.p.s.
OH	(9,10)	deux singulets	6,64 et 6,97 (disparaissant par deutériation)	

92 N-CYANOMETHYLAMINO-3β N'-DEMETHYLCYANO-20 *NOR*-19 METHYL-5β *SECO*-9,10 CONANE DIONE-9,10

140 mg. du diol 91 ci-dessus sont traités comme le produit équivalent de l'isoconessine, 68 , pour préparer la *séco* dicétone 69. Après filtration sur colonne d'alumine standard (20 fois), 117 mg. d'un produit pur, mais ne cristallisant dans aucun des solvants usuels, sont isolés.

$[\alpha]_D$ + 16° ($CHCL_3$, C=0,78)

Spectre I.R. : bande carbonyle 1712 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,95	
CH_3	21	doublet	8,68	J =6 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,05	
CH_2	18	syst. AB : δ A	6,56	J =10 c.p.s.
		δ B	6,42	"

SPECTROMETRIE DE MASSE DE L'ALLOCONESSINE ET DE SES DERIVES

93 N-ACETYLMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

300 mg. du dérivé 88 sont dissous dans 1 cm3 d'anhydride acétique et portés 30 min. à 80°, puis laissés 60 min. à la température ambiante. Après alcalinisation par l'ammoniaque en présence de glace et extraction habituelle par l'éther de pétrole, 350 mg. sont obtenus qui cristallisent dans l'éther de pétrole. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 143° $[\alpha]_D$ + 127° ($CHCL_3$ C = 0,95)

Spectre I.R. : bande amide 1640 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,92	
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	2 singulets (rotamères)	7,19 et 7,24	
$NCOCH_3$	(3)	singulet	7,97	
CH_2	(18)	syst. AB δ B	6,88	J=10 c.p.s.

Spectre de masse :

m/e 384 = M^+

Analyse : $C_{25}H_{40}ON_2$ = 384,59

calc.	%	C	78,07	H	10,48	N 7,29
tr.	%		77,87		10,74	7,26

94 ETHYLMETHYLAMINO-3β *NOR*-19 METHYL-5β CONANENE-9(10)

300 mg. du dérivé **93** ci-dessus sont traités à reflux pendant 4 h. par 300 mg. d'aluminohydrure de lithium dans 30 cm3 de tétrahydrofuranne anhydre. Après traitement habituel (cf. diéthylisoconimine **81**) extraction et filtration sur colonne d'alumine standard (20 fois) 250 mg. sont obtenus, qui cristallisent dans l'éther de pétrole. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 73° $[\alpha]_D$ + 137° ($CHCL_3$, C = 0,8)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (5β)	singulet	8,93	
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
NCH_3	(3)	singulet	7,83	
NCH_2	(3)	quadruplet	7,56	J=7 c.p.s.
CH_3		triplet	8,98	"
CH_2	18	syst. AB: δ A	8,06	J=10 c.p.s.
		δ B	6,88	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M+	(9%)	m/e 270 = M-85-15	(13%)
m/e 355 = M-15	(16%)	m/e 85	(9%)
m/e 285 = M- 85	(9%)	m/e 71	(14,5%)
m/e 284 = M-71-15	(6%)		

Analyse : $C_{25} H_{42} N_2$ = 370,60

calc. %	C 81,02	H 11,42	N 7,56		
tr. %	81,20	11,37	7,52		

TRANSPOSITION DE L'ALLOCONESSINE, 86 , EN ISOCONESSINE, 66.

* PAR L'ACIDE SULFURIQUE CONCENTRE à 0° :

200 mg. d'alloconessine en solution dans 1 cm3 d'éther de pétrole, sont ajoutés, goutte à goutte, à 2 cm3 d'acide sulfurique concentré maintenu à 0°. Après 15 min. d'agitation magnétique, le milieu est jeté sur de la glace pilée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par l'éther de pétrole.180 mg. d'un dérivé huileux sont ainsi obtenus dont les constantes physiques, ainsi que celles du diiodhydrate, sont identiques à celles de l'isoconessine et du sel correspondant.

* PAR HYDROGENATION CATALYTIQUE :

200 mg. d'alloconessine, en solution dans 10 cm3 d'acide acétique et 0,5 cm3 d'acide chlorhydrique, sont hydrogénés sous pression (40 atm.) pendant 72 h. à 80° en présence de 100 mg. d'oxyde de platine. Après extraction habituelle (cf. dérivé 46), le produit huileux obtenu, 192 mg. et le di-iodhydrate sont identiques à l'isoconessine et au sel correspondant.

B - NEOCONESSINE

DETERMINATION DE LA STRUCTURE PLANE DE LA NEOCONESSINE

95 NEOCONESSINE

50 g. de conessine sont dissous, à chaud, dans 100 cm3 d'acide acétique sous agitation mécanique. Après refroidissement dans la glace à 0°, 250 cm3 d'acide sulfurique concentré glacé sont ajoutés lentement de façon à ne pas dépasser au sein de la réaction une température de + 5°, soit en 45 min. environ. Après ce temps l'agitation est poursuivie pendant 4 h. à 0°. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace, alcalinisé par dc la soude et extrait par de l'éther. Le résidu, huileux, d'extraction après traitement habituel, est repris par de l'acide acétique à 5% et la solution est portée à 80°. 100g. d'iodure de potassium y sont alors ajoutés et après 30 min. de contact, le précipité cristallin d'iodhydrate est recueilli par filtration, lavé et séché. Les 23g. ainsi obtenus sont redissous dans l'acide acétique chaud et la solution, alcalinisée par la soude est extraite par de l'éther. Après traitement habituel de l'extractum le résidu cristallin obtenu pèse 9,80 g. et cristallise dans l'acétone.

Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 129° $[\alpha]_D$ + 93° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19(10α)	doublet	9,07	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,77	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,23	J=10 c.p.s.
		δ B	7,13	"

Spectre de masse :

m/e 356 = M^+	(12%)	m/e 123	(5%)
m/e 341 = M-15	(34%)	m/e 84	(13%)
m/e 270 = M-71-15	(5%)	m/e 71	(11,5%)
m/e 125	(5%)	m/e 58	(10,5%)

Analyse : $C_{24}H_{40}N_2$ = 356,58

calc. %	C	80,83	H	11,31	N	7,86
tr. %		80,90		11,24		7,75

* ETUDE DE LA DOUBLE LIAISON

96 N-CYANOMETHYLAMINO-3α. N'-DEMETHYL CYANO-20 METHYL-10α *ABEO*-1(10→5) CONANENE-8(9) : DICYANONEOCONIMINE

2 g. de néoconessine sont traités par 4 g. de bromure de cyanogène dans les conditions décrites pour la préparation des dérivés 67 et 90. Le résidu obtenu après traitement habituel pése 1,98 g. et cristallise dans l'acétone. Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 123° $[\alpha]_D$ + 123° ($CHCL_3$, C = 1,3)

Spectre I.R. : bande C ≡ N à 2200 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,05	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,73	J=6 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,20	
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,07	J=10 c.p.s.
		δ B	6,75	"

Analyse : $C_{24}\ H_{34}\ N_4$ = 378,54

calc. %	C	76,25	H	9,05	N	14,80
tr. %		76,11		9,11		14,89

97 N-CYANOMETHYLAMINO-3α N'-DEMETHYLCYANO-20 METHYL-10α *ABEO*-1(10→5) CONANE DIOL-8ξ, 9ξ

0,50 g. du dérivé 96 ci-dessus sont traités par 0,50g. de tétroxyde d'osmium dans les conditions décrites pour préparer les dérivés 68 et 91. Le résidu obtenu après traitement habituel ne cristallise dans aucun des solvants usuels même après filtration sur alumine hydratée à 6% (20 fois).

Spectre I.R. : bandes C ≡ N à 2200 cm^{-1} et hydroxyle à 3470 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,04	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,75	J=6 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,18	
OH			8,67	
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,12	J=10 c.p.s.
		δ B	5,95	"

98 N-CYANOMETHYLAMINO-3α N'-DEMETHYLCYANO-20 METHYL-10α *ABEO*-1(10→5) *SECO*-8,9 CONANE DIONE-8,9

250 mg. du diol, 97, ci-dessus sont traités par 350 mg. de tétracétate de plomb dans les conditions décrites pour préparer les dérivés 69 et 92. 245 mg sont obtenus qui cristallisent dans le méthanol.

Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 178° $[\alpha]_D$ + 117° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bande C ≡ N à 2200 cm^{-1} et carbonyle à 1707 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	doublet	8,87	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,70	J=6 c.p.s.
NCH_3	(3)	singulet	7,18	
CH_2	18	syst. AB : δ A	6,89	J=10 c.p.s.
		δ B	6,62	"

Analyse : $C_{24}H_{34}O_2N_4$ = 410,54

calc %	C	70,21	H	8,35	N	13,65
tr. %		69,94		8,54		13,52

OXYDATION CHROMIQUE DE LA NEOCONESSINE

4g. de néoconessine dissous dans 90 cm3 d'acide acétique sont traités par une solution de 3,0g d'anhydride chromique dans 15 cm3 d'eau distillée. Après 7 h. d'agitation magnétique à la température du laboratoire, le milieu est traité de la même façon que dans la même réaction appliquée à l'isoconessine. 3,04 g sont ainsi obtenus qui sont chromatographiés sur colonne d'alumine hydratée à 3% (30 fois). Le tableau ci-dessous résume ces résultats.

ELUANT	FRACTIONS	POIDS
Ether de pétrole	1 - 3	95 mg
Ether p./Benzène, 8/2	4 - 9	555 mg
Benzène	10	980 mg
Benzène	11 - 16	614 mg
Benzène/éther, 95/5	17 - 20	173 mg
Benzène/éther, 1/1	21 - 24	484 mg
Ether	25 - 30	63 mg

99 • OXO-II NEOCONESSINE

Les 614 mg issus des fractions 11 à 16 sont purs en chromatographie sur couche mince de silice et cristallisent dans l'acétone. Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 121° $[\alpha]_D$ + 87° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bandes carbonyle conjugué à 1670 et 1637 cm-1 ($CHCL_3$)

Spectre U.V. : λ max 250 mμ ε = 6.500

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,03	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,77	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,13	J=9,5 c.p.s.
		δ B	7,19	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M^+	(2,5%)	m/e 85	(5,5%)
m/e 355 = M-15	(2,5%)	m/e 84	(24%)
m/e 284	(2,5%)	m/e 72	(5,5%)
m/e 125	(7%)	m/e 71	(7%)

Absorption dichroïque circulaire

λ 324 mμ	Δε + 0,60
λ 335 mμ	Δε + 0,85
λ 347 mμ	Δε + 0,70

L'oxime préparée pour analyse présente les constantes suivantes :

F 210° $[\alpha]_D$ + 2° ($CHCL_3$, C = 1)

Analyse : $C_{24}\ H_{39}\ ON_3$ = 385,58

calc. %	C	74,74	H	10,20	N	10,90
tr. %		74,56		10,21		10,70

100 • OXO-7 NEOCONESSINE

Les 484 mg issus des fractions 21 à 24 sont purs en chromatographie sur couche mince de silice et cristallisent dans l'acétone. Un échantillon préparé pour analyse présente les constantes suivantes :

F 128° $[\alpha]_D$ + 90° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bandes carbonyle conjugué 1668 et 1636 cm^{-1} ($CHCL_3$)

Spectre U.V. : λ max 252 mμ ε = 8.250

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	doublet	8,90	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,99	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,86	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,80	
CH_2	6	syst. AB : δ B	7,56	J=10 c.p.s.
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,27	J=9 c.p.s.
		δ B	7,27	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M^+	(15%)	m/e 123	(0,5%)
m/e 355 = M-15	(42%)	m/e 84	(2,5%)
m/e 284	(0,5%)	m/e 72	(3%)
m/e 125	(0,5%)	m/e 71	(4,5%)

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ 321 mμ	$\Delta\varepsilon$ - 0,455
λ 334 mμ	$\Delta\varepsilon$ - 0,558
λ 347 mμ	$\Delta\varepsilon$ - 0,352

Analyse : $C_{24}\ H_{38}\ ON_2$ = 370,56

calc. %	C 77,78	H	10,34	N	7,56	O	4,32
tr. %	77,69		10,57		7,32		4,60

L'oxime, préparée pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 246° $[\alpha]_D$ + 117° ($CHCL_3$, C = 0,5)

Analyse : $C_{24} H_{39} ON_3$ = 385,58

calc. %	C	74,75	H	10,20	N	10,90
tr. %		74,90		10,20		10,88

* REDUCTION SELON BIRCH DES CETONES CONJUGUEES 99 et 100

101 • DIMETHYLAMINO-3α METHYL-10α *ABEO-1(10 ⟶ 5)* CONANE-8ξ,9ξONE-11

85 mg de la cétone 99, en solution dans 35 cm3 d'éther, sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 180 mg de lithium dans 65 cm3 d'ammoniac liquide. Après 4 h. d'agitation, 5 g de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu, puis l'ammoniac est distillé par retour à la température ambiante. Le produit de la réaction après extraction par l'éther conduit à un mélange, révélé par chromatographie sur couche mince de silice, pesant 80 mg. Le spectre I.R. montre la présence de bandes d'absorption correspondant à une fonction alcool et à une fonction cétone.

Ce mélange est repris tel quel par 12 cm3 d'acétone et additionné de 0,14 cm3 de réactif oxydant de JONES - Après 20 min. d'agitation magnétique à la température ambiante l'excès de réactif est détruit par addition de 0,5 cm3 d'éthanol, puis le milieu est extrait de la façon habituelle et conduit à l'isolement de 55 mg. qui sont chromatographiés sur colonne d'alumine standard (40 fois). Les fractions éluées par le benzène/ éther, 9/ 1, sont cristallisées dans l'acétone aqueuse et fournissent quelques mg. de produit pur présentant les constantes suivantes :

Spectre I.R. : bande carbonyle à 1710 cm-1 (CCL_4)

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+	(11,5%)	m/e 84	(41,5%)
m/e 357 = M-15	(15%)	m/e 71	(14%)
m/e 312	(7,5%)	m/e 58	(10%)

102 • DIMETHYLAMINO-3α METHYL-10 α *ABEO*-1(10 → 5) CONANE-8ξ,9ξ ONE-7

50 mg de la cétone 100, en solution dans 20 cm3 d'éther sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 120 mg de lithium dans 40 cm3 d'ammoniac liquide. Après 3h.30 d'agitation, 2,50 g de chlorure d'ammonium sont ajoutés au milieu par petites fractions. L'ammoniac est distillé et le milieu extrait par de l'éther, conduisant à un résidu cristallisant dans l'acétone : 12 mg purs sont ainsi obtenus et présentent les constantes suivantes :

F 162° $[\alpha]_D$ + 94° ($CHCL_3$, C = 0,65)

Spectre I.R. : bande carbonyle 1710 cm-1 (CCL_4)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	doublet	8,98	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	9,04	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,83	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,80	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,28	J=9 c.p.s.
		δ B	7,13	"

Spectre de masse :

m/e 372 = M^+	(2%)	m/e 84	(1%)
m/e 357 = M-15	(90%)	m/e 71	(1%)

Absorption dichroïque circulaire : néant à concentration de 1‰ (dioxanne, 20°)

Analyse : $C_{24}H_{40}ON_2$ = 372,58

calc.	%	C 77,36	H	10,82	N	7,52
tr.	%	77,13		10,86		7,66

* ETUDE DU CYCLE A

OBTENTION DE LA NEOCONENONE

103 N-CYANOMETHYLAMINO-3α METHYL-10α *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-8(9)

1,80 g de néoconessine sont traités par 1,80 g de bromure de cyanogène de la même façon que pour obtenir le dérivé 74 à partir de l'isoconessine. Après 20h. de réaction, l'extraction conduit à l'isolement de 1,60 g d'un dérivé cristallisant dans l'éther de pétrole. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 97° $[\alpha]_D$ + 83° ($CHCL_3$, C = 1,8)

Spectre I.R. : bande C ≡ N à 2200 cm $^{-1}$

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,05	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,17	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,24	J=9 c.p.s.
		δ B	7,15	"

Analyse : $C_{24}\ H_{37}\ N_3$ = 367,56

calc.	%	C 78,42	H 10,15	N 11,43		
tr.	%	78,19	9,92	11,58		

104 METHYLAMINO-3α METHYL-10α *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-8(9)

2,35 g du dérivé 102 ci-dessus sont traités, comme le dérivé 74, et conduisent à 2,20 g de dérivé cristallisant dans l'acétone, qui, après purification pour analyse présente les constantes suivantes :

F 104° $[\alpha]_D$ + 81° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bande amine secondaire à 3170 cm $^{-1}$

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	doublet	9,08	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
NCH_3	(3)	singulet	7,60	
H	(3)	multiplet	7,10	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,36	J=9,5 c.p.s.
		δ B	7,14	"

Analyse : $C_{23}\ H_{38}N_2 = 342,55$

calc. %	C	80,64	H	11,18	N	8,18
tr. %		80,70		11,25		8,04

105 METHYL-10α *ABEO*-1(10→5) CONANENE-8(9) ONE-3 : NEOCONENONE

800 mg. du dérivé 104 ci-dessus sont traités de la même façon que les dérivés 75 et 88 pour conduire à l'isoconènone et a l'alloconénone 76 et 89, et conduisent, après isolement habituel, à 650 mg qui cristallisent dans l'hexane et présentent, après purification pour analyse, les constantes suivantes :

F 135,5° $[\alpha]_D$ + 124° ($CHCL_3$, C = 0,68)

Spectre I.R. : bande carbonyle à 1745 cm^{-1}(CCL_4)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	doublet	9,04	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,21	J=9 c.p.s.
		δ B	7,13	"

Spectre de masse :

m/e 327 = M^+	(9,5%)	m/e 71	(15%)
m/e 312 = M-15	(44%)		

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ 288	Δε + 0,98	λ 306	Δε + 1,30
λ 296	Δε + 1,30	λ 318	Δε + 0,68

Analyse : $C_{22}H_{33}ON$ = 327,49

calc. %	C	80,68	H	10,16	N	4,89
tr. %		80,38		10,16		4,71

BROMATION DE LA NEOCONENONE

106 N'-DEMETHYLCYANO-20 METHYL-10α *ABEO*-1(10 ⟶ 5) CONANENE-8(9) ONE-3

3 g. de néoconénone sont traités par 6 g. de bromure de cyanogène de la même façon que l'isoconénone pour conduire au dérivé 77 . 3 g. de dérivé cristallisant dans l'acétone sont ainsi obtenus, qui, après purification pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 158° $[\alpha]_D$ + 73° (CHCL $_3$, C = 0,7)

Spectre I.R. : bandes C ≡ N à 2200 cm-1 et carbonyle à 1737 cm $^{-1}$

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,05	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,72	J=6 c.p.s.
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,05	J=10 c.p.s.
		δ B	6,68	"
H	(20)	quadruplet	6,50	J=6 c.p.s.

Spectre de masse :

m/e 338 = M^+

Analyse : $C_{22}H_{30}ON_2$ = 338,48

calc. %	C	78,06	H	8,93	N	8,28
tr. %		78,16		9,13		8,36

107 BROMO-4α N'-DEMETHYL CYANO-20 METHYL-10α *ABEO*-1(10→5) CONANENE-8(9) ONE-3

500 mg. du dérivé 106 ci-dessus, sont dissous dans 5 cm3 de tétrahydrofuranne redistillé anhydre et additionnés de 500 mg., soit environ 1,1 mole, de réactif de JACQUES (P.T.T.). Après 3 h. 30 min. d'agitation magnétique, la réaction, contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice, est totale : le milieu réactionnel est alors neutralisé par carbonate monopotassique et extrait par de l'éther. Le traitement habituel de l'extractum conduit à un résidu pesant 550mg. qui est chromatographié sur colonne de cellite/acide silicique, 1/2, (100 fois). 200 mg, de produit pur sont élués par le chlorure de méthylène et cristallisent dans l'éthanol. Un échantillon purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 153° $[\alpha]_D$ + 126° ($CHCL_3$, C = 0,65)

Spectre I.R. : bande carbonyle "α" bromé : 1760 cm^{-1} (CCL_4) et C≡N 2200 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	8,93	J=6,5 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,70	J=6 c.p.s.
H	(4)	singulet	6,27	
CH_2	18	syst. AB : δ A	6,68	J=10 c.p.s.
		δ B	7,02	"

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ 314 mμ Δε - 1,56

Analyse : $C_{22}H_{29}ON_2Br$ = 417,38

calc.	%	C	63,31	H	7,00	N	6,71	Br	19,15
tr.	%		63,21		6,97		6,43		19,44

108 BROMO-2 N'-DEMETHYLCYANO-20 METHYL-10α *ABEO* - 1(10 → 5) CONADIENE-1,8(9) ONE-3

367 mg. du dérivé 106 , dissous dans 7 cm3 tétrahydrofuranne redistillé anhydre, sont additionnés de 600 mg. de réactif de JACQUES (P.T.T.) soit environ 2 moles. La réaction, suivie par chromatographie sur couche mince de silice, est totale après 3 h. 30 min. d'agitation magnétique à la température du laboratoire. Après extraction dans les mêmes conditions que ci-dessus 450 mg. sont obtenus qui sont chromatographiés sur colonne de silice/cellite, 2/1, (40 fois). Le mélange benzène/chlorure de méthylène, 1/1, permet d'éluer 380 mg. de dérivé bromé pur qui est remis en réaction.

Les 380 mg. ci-dessus sont dissous dans 3 cm3 de collidine et portés dans un bain-marie bouillant, pendant 30 min. Après extraction par de l'éther le dérivé brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (100 fois) de granulométrie définie " 4 min. " selon LABLER (121) . L'élution est réalisée par fraction de 5 cm3 et contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice. Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

Fractions	1 - 10	impuretés peu polaires
Fractions	11 - 20	mélange 2 taches A et B
Fractions	21 - 24	B monotache cristallin : 44 mg.
Fractions	25 - 40	impuretés polaires

Un échantillon du produit B purifié pour analyse présente les constantes suivantes :

F 198,199° (éthanol) $[\alpha]_D$ + 72° ($CHCL_3$ C = 0,48)

Spectre I.R. : bandes C ≡ N à 2200 cm^{-1} et carbonyle conjugué à 1720 et 1580 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max 243 mμ ε = 10,250 (éthanol)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,02	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,70	J=6 c.p.s.
H	1	singulet	2,37	
H	20	quadruplet	6,38	J=6 c.p.s.
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,03	J=10 c.p.s.
		δ B	6,70	"
CH_2	4	syst. AB : δ A	7,88	J=18 c.p.s.
		δ B	7,48	"

Analyse : $C_{22} H_{27} ON_2 Br = 415,37$

calc.	%	C	63,61	H	6,55	N	6,75	Br	19,24
tr.	%		63,67		6,46		6,64		18,66

* SPECTROMETRIE DE MASSE DE LA NEOCONESSINE ET DE SES DERIVES :

109 N-ACETYL METHYLAMINO-3α METHYL-10 α *ABEO*-1(10→5) CONANENE-8(9)

310 mg. du dérivé 104 sont traités par 1,7 cm3 d'anhydride acétique de façon identique aux conditions déjà décrites pour obtenir les dérivés 80 et 93.

Les 350 mg. ainsi obtenus cristallisent dans le mélange acétone/hexane, 2/1, et présentent, après purification pour analyse, les constantes suivantes :

F 125° $[\alpha]_D$ + 67° (CHCL $_3$, C = 1)

Spectre I.R. : bande amide à 1640 cm $^{-1}$

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	doublet	9,05	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	singulet	7,17	
$NCOCH_3$	(3)	singulet	7,90	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,22	J=9,5 c.p.s.
		δ B	7,12	"

Analyse : $C_{25} H_{40} ON_2 = 384,59$

calc.	%	C	78,07	H	10,48	N	7,29
tr.	%		77,72		10,35		7,23

110 ETHYLMETHYLAMINO-3α METHYL-10α *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-8(9)

200 mg. du dérivé ci-dessus 109 sont réduits par 200 mg d'aluminohydrure de lithium (cf. obtention de 81 et de 94) . Les 195 mg. ainsi obtenus cristallisent dans l'acétone et présentent, après purification pour analyse, les constantes suivantes :

F 104° $[\alpha]_D$ + 69° ($CHCL_3$, C = 1)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,06	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	9,00	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	singulet	7,82	
NCH_2	(3)	quadruplet	7,52	J=7 c.p.s.
CH_3		triplet	8,87	"
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,23	J=9 c.p.s.
		δ B	7,13	"

Spectre de masse :

m/e 370 = M^+	m/e 137
m/e 355 = M-15	m/e 98
m/e 139	m/e 71

Analyse : $C_{25}H_{42}N_2$ = 370,60

calc.	% C	81,02	H	11,42	N	7,56
tr.	%	80,77		11,55		7,73

ISOLEMENT ET DETERMINATION DE LA STRUCTURE PLANE DE LA NOVOCONESSINE

DI-CHLORHYDRATE DE NOVOCONESSINE

- A - Les eaux-mères de di-iodhydrate de néoconessine sont alcalinisées par de l'ammoniaque et extraites par de l'éther. Après traitement habituel, le résidu brut obtenu pèse 40 g : il est constitué d'un mélange de produits de polarités très voisines. La transformation en di-chlorhydrate permet par cristallisation dans l'éthanol absolu, l'isolement de 16 g. de ces sels : le passage aux bases correspondantes donne 12 g. qui ne présentent plus, en chromatographie sur couche mince de silice, que deux taches également de polarités très proches. Par chromatographie répétées, sur colonne d'alumine, 85 mg seulement, de produit pur monotache peuvent être isolés à partir des 12 g initiaux.

- B - Devant les difficultés rencontrées ci-dessus, des essais de séparation sélective par contre-courant ont montré que le coefficient de transfert le plus favorable était obtenu dans le système :

- phase supérieure : tampon phosphates M pH 5,6
- phase inférieure : chlorure de méthylène

La novoconessine migre plus facilement que les autres bases dans la phase supérieure. Le programme prévu étant de 5 transferts de phase supérieure pour 1 transfert de phase inférieure (temps d'agitation : 5 min., temps de décantation : 2 min.), après 400 transferts, 3,50 g de produit monotache, repartis dans 30 fractions (-22 à + 9) ont pu être isolés. Le passage au di-chlorhydrate permet d'obtenir 2,70g, cristallisés dans l'éthanol absolu, dont un échantillon, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes :

F > 300° $[\alpha]_D$ + 50° (méthanol, C = 1)

Spectre de R.M.N. : (eau lourde sans référence interne)

CH_3	19 (10 α)	doublet	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	J=6 c.p.s.

Analyse : $C_{24}H_{40}N_2$, 2 CLH = 429,83

calc.	%	C	67,11	H	9,86	N	6,52	CL	16,51
tr.	%		66,83		9,79		6,36		16,51

111 NOVOCONESSINE

2,50 g du di-chlorhydrate ci-dessus sont transformés en base : le résidu obtenu après extraction habituelle ne cristallise dans aucun des solvants usuels.

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10β)	doublet	9,08	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
$N(CH_3)_2$	(3)	singulet	7,80	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,22	J=9 c.p.s.
		δ B	7,17	"

Spectre de masse : cf. néoconessine

112 N-CYANOMETHYLAMINO-3α METHYL-10β *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-8(9)

2,05 g de novoconessine sont traités par 2,5 g de bromure de cyanogène pendant 3 h. 30 min. dans les conditions déjà décrites à propos des dérivés 74, 87 et 103. Le résidu huileux ainsi obtenu pèse 2 g et conduit, après filtration sur alumine hydratée à 3 % (20 fois), à 1,95 g de produit pur mais non cristallisable dans les solvants usuels.

Spectre I.R. : bande C ≡ N à 2200 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10β)	doublet	9,07	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	singulet	7,18	
H	(20)	quadruplet	6,67	J=6 c.p.s.
CH_2	18	syst. AB : δ B	7,17	J=9 c.p.s.

113 METHYLAMINO-3α METHYL-10β *ABEO*-1(10⟶5) CONANENE-8(9)

1,43 g du dérivé 112 ci-dessus saponifiés par la potasse éthanolique pendant 48 h. à reflux dans les conditions précédemment décrites pour l'obtention des dérivés 75,88 et 104, conduisent à l'isolement de 1,20 g. d'un dérivé ne cristallisant dans aucun des solvants usuels, même après filtration sur colonne d'alumine standard (20 fois).

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10β)	doublet	9,08	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,97	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
NCH_3	(3)	singulet	7,63	
CH_2,	18	syst. AB : δ A	8,23	J=9 c.p.s.
		δ B	7,18	

Le di-chlorhydrate, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes :

F > 300° $[\alpha]_D$ + 51° (méthanol, C = 1)

Analyse : $C_{23}H_{38}N_2$, 2 CLH, $^1/_2 H_2O$

calc.	%	C	65,07	H	9,74	N	6,60	CL 17,71
tr.	%		65,21		9,52		6,70	16,76

114 METHYL-10β *ABEO*-1(10⟶5) CONANENE-8(9) ONE-3 = NOVOCONENONE

950 mg. du dérivé 113 ci-dessus conduisent à 930 mg (cf.obtention de76, 89, 105) puis après filtration sur colonne d'alumine hydratée à 3% (20 fois) à 680 mg. de produit pur mais ne cristallisant dans aucun des solvants usuels :
$[\alpha]_D$ + 17° ($CHCL_3$ C =1)

Spectre I.R. : bande carbonyle à 1749 cm^{-1} (CCL_4)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10β)	doublet	9,02	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,98	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,82	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,24	J=9 c.p.s.
		δ B	7,30	"

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ 288 mμ	Δε + 0,55	λ 306 mμ	Δε + 0,64
λ 296 mμ	Δε + 0,69	λ 318 mμ	Δε + 0,33

115 N'DEMETHYLCYANO-20 METHYL-10β *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-8(9) ONE-3

555 mg. de novoconénone traités par 1 g. de bromure de cyanogène (cf. obtention de 77 et 106) conduisent à 510 mg de produit, qui, après chromatographie sur colonne de silice/cellite, 2/1 (60 fois) permettent d'isoler 290 mg. de dérivé pur cristallisant dans l'éthanol. Après purification pour analyse les constantes observées sont les suivantes :

F 107° $[\alpha]_D$ + 84° ($CHCL_3$, C = 0,95)

Spectre I.R. : bandes C ≡ N à 2200 cm $^{-1}$, carbonyle à 1745 cm $^{-1}$

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10β)	doublet		J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet		J=6 c.p.s.
H	(20)	quadruplet		"
CH_2	18	syst. AB :	δ A	J=9 c.p.s.
			δ B	"

Analyse : $C_{22}H_{30}ON_2$ = 338,48

calc. %	C	78,06	H	8,93	N 8,28
tr. %		77,79		8,90	8,04

SYNTHESE PHOTOCHIMIQUE DES DERIVES DE TYPE *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-8(9)

* IRRADIATION DE L'HOLADIENINE

116 HYDROXY-10β METHYL-10 α *ABEO*-1(10 → 5) CONANENE-1 ONE-3

3 g. d'holadiènine, 39, en solution dans 450 cm3 d'acide acétique à 45 % sont irradiés pendant 6 h. sous barbotage d'azote (Source : Hanovia NK 620 (≥ 95 % 2537 Å) réfrigérée par un courant d'eau) . Le milieu est extrait par de l'éther après alcalinisation par l'ammoniaque glacée. Le résidu obtenu après traitement habituel pèse 3 g. et se révèle, par chromatographie sur couche mince de silice, formé d'un mélange d'au moins cinq constituants dont quatre différents du produit de départ. Par chromatographie sur colonne d'alumine standard (30 fois) 2g. de dérivés non cristallisables, produit de départ et phenols, sont élués par le benzène puis par l'éther . 0,48 g. d'un dérivé pur et cristallisant dans l'éther sont élués par le mélange éther/éthanol, 99/1. Un échantillon de ce dérivé, préparé pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 180° $[\alpha]_D$ + 68° ($CHCL_3$, C = 0,53)

Spectre I.R. : bandes carbonyle conjugué pentatomique : 1720, 1690, 1665, 1587 cm $^{-1}$

Spectre U.V. : λ max 230 mμ ε = 7500 (éthanol)

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	singulet	9,05	
CH_3	21	doublet	8,96	J=6,5 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,89	
H	(1,2)	syst. AB : δ A	2,19	J=6 c.p.s.
		δ B	3,86	"
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,10	J=10,5 c.p.s.
		δ B	6,94	"
CH_2	4	syst. AB : δ A	8,17	J=19,5 c.p.s.
		δ B	7,19	"

Analyse : $C_{22} H_{33} O_2 N$ = 343,49

calc. %	C	76,92	H	9,68	N	4,08
tr. %		76,74		9,73		4,08

* HYDROGENATION DU DERIVE D'IRRADIATION

117 HYDROXYL-10β METHYL-10α *ABEO*-1(10 ⟶ 5) CONANONE-3

76 mg du dérivé 116 ci-dessus, en solution dans 10 cm3 d'éthanol, sont hydrogénés pendant 15 h. à la température ambiante, en présence de 36 mg de charbon palladié à 10 % . Après élimination du catalyseur par filtration, le solvant est éliminé sous pression réduite et 65 mg d'un dérivé cristallisant dans l'acétone sont obtenus. Un échantillon, purifié pour analyse, présente les constantes suivantes :

F 175° $[\alpha]_D$ + 70° ($CHCL_3$ C = 1)

Spectre I.R. : bande carbonyle pentatomique : 1738 cm $^{-1}$

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10 α)	singulet	8,85	
CH_3	21	doublet	8,96	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,79	
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,11	J=10,5 c.p.s.
		δ B	6,95	"
CH_2	4	syst. AB : δ A	7,83	J=18,5 c.p.s.
		δ B	7,33	"

Absorption dichroïque circulaire (dioxanne, 20°)

λ 288 mμ	Δε + 0,78	λ 305 mμ	Δε + 1,11
λ 296 mμ	Δε + 1,15	λ 318 mμ	Δε + 0,58

* DESHYDRATION SULFURIQUE DU PRODUIT D'IRRADIATION

118 A METHYL-10α *ABEO*-1(10→5) CONADIENE-1,8(9) ONE-3

118 B METHYL-10β *ABEO*-1(10→5) CONADIENE-1,8(9) ONE-3

290 mg du dérivé 116, sont ajoutés, par petites fractions à 4 cm3 d'acide sulfurique concentré maintenu à 0° et agité magnétiquement. Après 2 h. à 0° la liqueur est jetée sur de la glace pilée et extraite par de l'éther après alcalinisation par de l'ammoniaque. Par traitement habituel, un résidu huileux, pesant 265 mg, est isolé, qui présente en chromatographie sur couche mince de silice deux taches de polarités très voisines. Par chromatographie fine sur colonne d'alumine standard (100 fois) il est possible d'isoler :

- en tête de chromatographie (éther de pétrole) 20 mg de produit pur A

- en queue de chromatographie (éther/ éthanol, 95/ 5) 20 mg de produit pur B

Ces deux dérivés sont incristallisables dans les solvants usuels. Les autres fractions de chromatographie sont composées de mélanges en proportions variables de A et de B.

Produit A :

Spectre I.R. : bande carbonyle conjugué pentatomique à 1700,1670 et 1580 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10α)	doublet	9,04	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,95	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,78	
H	(1,2)	syst. AB : δ A	2,42	J=5,5 c.p.s.
		δ B	3,93	"
CH_2	18	syst. AB : δ A	7,61	J=9 c.p.s.
		δ B	7,12	"

Produit B ·

Spectre I.R. : bande carbonyle conjugué pentatomique à 1700,1670 et 1580 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. :

			τ	
CH_3	19 (10β)	doublet	8,95	J=7 c.p.s.
CH_3	21	doublet	8,96	J=6 c.p.s.
NCH_3	(20)	singulet	7,80	
H	(1,2)	syst. AB : δ A	2,38	J=5,5 c.p.s.
		δ B	3,91	"
CH_2	18	syst. AB : δ A	8,21	J=9 c.p.s.
		δ B	7,18	"

* OBTENTION DE LA NEOCONENONE, 105, ET DE LA NOVOCONENONE, 114 :

- 1 - 197 mg du mélande brut d'épimères, 118 a et b, obtenu ci-dessus, en solution dans 10 cm3 d'éthanol, sont hydrogénés 16 h. à la température ambiante en présence de 100 mg de charbon palladié à 10 %. Les 190 mg obtenus après traitement habituel (cf. 117) sont constitués d'un mélange de deux produits et caractérisés par une absorption à 1738 cm^{-1} dans leur spectre I.R.

Par chromatographie sur colonne d'alumine standard (50 fois) il est possible d'isoler :

- des fractions de tête, éluées par le benzène, 60 mg d'un produit pur cristallisant dans l'hexane, qui, après purification pour analyse, présente les constantes de la néoconénone, 105.

- des fractions suivantes, 60 mg d'un produit, pur en chromatographie sur couche mince de silice, ne cristallisant dans aucun des solvants usuels, dont les données spectrales sont identiques à celle de la novoconénone, 114.

- 2 - L'hydrogénation catalytique du produit A pur (20 mg) dans les mêmes conditions conduit à la néoconénone. De même B conduit à la novoconénone.

CONCLUSION

Onze alcaloïdes ont été isolés des écorces de tronc d'*Holarrhena floribunda* DUR. & SCHINZ, *APOCYNACEES*. Parmi ceux-ci, six l'avaient déjà été d'autres espèces d'*Holarrhena* : **conessine, isoconessimine, conamine, conimine, conkurchine, holarrhénine ; l'irehdiamine A** précédemment extraite du *Funtumia elastica* STAPF. l'est ici pour la première fois dans un *Holarrhena*

Quatre alcaloïdes sont nouveaux :

- **holadiénine** ou : conadiène-1,4 one-3
- **holaromine** ou : méthyl-4 *nor*-19 conatriène-1,3,5(10)
- **holarrhèline** ou : méthylamino-3β conanène-5 ol-12β
- **holaline** ou : diméthylamino-3β conane ol-5α

L'application des techniques physiques modernes, et en particulier : spectrométrie de masse et de résonance magnétique nucléaire, et absorption dichroïque circulaire, a permis la détermination de leurs structures. Celles-ci ont été complètées ou confirmées par synthèse partielle et / ou corrélation chimique.

La synthèse de l'**holaline** a conduit à la détermination de la stéréochimie de la **dihydrodihydroxyconessine** et à la préparation stéréospécifique d'époxydes-5,6(α et β) dans la série du diméthylamino-3β conane. L'ouverture de ces époxydes par l'aluminohydrure de lithium, leurs transpositions par l'éthérate de trifluorure de bore, ont été étudiées à cette occasion.

La déshydratation sulfurique de l'**holaline** a permis d'obtenir l'**isoconessine** dont la structure a été établie comme étant celle du diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conane-10β ène-8(9). La stéréochimie de cet isomère de la **conessine** a été démontrée par transposition de l'**alloconessine**, ou diméthylamino-3β *nor*-19 méthyl-5β conanène-9(10), obtenue par application de la transposition de WESTPHALEN à l'ester acétique secondaire de la **dihydrodihydroxyconessine.**

La structure de la **néoconessine**, et celle d'un nouvel isomère la **novoconessine**, ont été établies par étude chimique et synthèse photochimique des cétones correspondantes , **néoconénone** et **novoconénone** , à partir de l'**holadiènine**. Ces bases sont les épimères sur le carbone 10 du diméthylamino-3α *abeo*-1(10 → 5) conanène-8(9).

Les transpositions en milieu acide de la **conessine**, mettant en jeu quatre isomères : **alloconessine, isoconessine, néoconessine, novoconessine**, ont été étudiées et un mécanisme a été proposé.

BIBLIOGRAPHIE

1 R. GOUTAREL, "Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées", Hermann, Paris, 1964.

2 a) M-M JANOT, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, C. R. Ac. Sc. Paris, 1958, 246, 3076.

b) Q. KHUONG-HUU, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1960.

3 M. PICHON, Mém. Mus. Hist. Nat. Paris, 1948, 24, 117.

4 a) N. G. BISSET, Ann. Bogor., 1958, 3, part 1, 105.

b) N. G. BISSET, Ann. Bogor., 1961, 4, part 2, 65.

5 R. BROWN, Mém. Wern. Soc. , 1809, 1, 62.

6 A. SCHMIT, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Paris, 1950.

7 A. CHEVALIER, Rev. Int. Bot. Appl. Agro. Trop. , 1948, 28, 115

8 a) R. HAINES, Trans. Med. Soc. Bombay, 1858, 4, 28.

b) R. HAINES, Pharm. J. , 1865, 6, 432.

9 a) S. SIDDIQUI, P.P. PILLAY, J. Indian Chem. Soc., 1932, 9, 553.

b) S. SIDDIQUI, P.P. PILLAY, J. Indian Chem. Soc., 1933, 10, 673.

c) S. SIDDIQUI, J. Indian Chem. Soc., 1934, 11, 283.

d) S. SIDDIQUI, R.H. SIDDIQUI, Proc. Indian Acad. Sc., 1936, 3A, 249.

10 a) A. BERTHO, G. VON SCHUCKMANN, W. SCHONBERGER, Ber., 1933, 66, 786.

b) A. BERTHO, Archiv. Pharm. Berlin, 1939, 277, 237.

c) A. BERTHO, D.R.P., n° 722897, 23 Avril 1940.

d) A. BERTHO, Ann., 1944, 555, 214.

e) A. BERTHO, Angew. Chem. Abt. A., 1947, 59, 278.

f) A. BERTHO, Ber., 1947, 80, 316.

g) A. BERTHO, Ann., 1950, 569, 1,

h) A. BERTHO, Ann., 1951, 573, 210.

11 a) R. D. HAWORTH, J. Mc KENNA, N. SINGH, J. Chem. Soc., 1949, 831.

b) H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. Mc KENNA, R. G. POWELL, G. H. WHITFIELD, J. Chem. Soc., 1953, 1115.

c) R. D. HAWORTH, H. MICHAEL, J. Chem. Soc., 1957, 4973.

12 a) R. TSCHESCHE, P. PETERSEN, Ber., 1954, 87, 1719.

b) R. TSCHESCHE, A. C. ROY, Ber., 1956, 89, 1288.

c) R. TSCHESCHE, K. WIENCZ, Ber., 1958, 91, 1504.

d) R. TSCHESCHE, P. OTTO, Ber., 1962, 95, 1144.

e) R. TSCHESCHE, I. MORNER, G. SNATZKE, Ann., 1963, 670, 103.

f) R. TSCHESCHE, H. OCKENFELS, Ber., 1964, 97, 2316.

g) R. TSCHESCHE, H. OCKENFELS, Ber., 1964, 97, 2326.

h) R. TSCHESCHE, Bull. Soc. Chim., 1965, 1220.

13 a) L. LABLER, V. CERNY, Chem. Listy, 1957, 51, 2344.

b) A. KASAL, A. POLAKOVA, A.V. KAMERNITZKI, L. LABLER, V. CERNY, C.C.C.C., 1963, 28, 1189.

c) L. LABLER, J. HORA, V. CERNY, C.C.C.C., 1963, 28, 1584.

d) L. LABLER, F. SORM, C.C.C.C., 1963, 28, 2345.

e) V. CERNY, L. DOLEJS, F. SORM, C.C.C.C., 1964, 29, 43.

14 a) M-M JANOT, P. LONGEVIALLE, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, 2158.

b) P. LONGEVIALLE, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1965.

15 a) F.L. PYMAN, J. Chem. Soc., 1919, 115, 163.

b) I. M. HANS, F. MARTIN, J. Pharm. Belge, 1954, 391.

c) A. UFFER, Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 1834.

d) H. ROSTOCK, E. SEEBECK, Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 11.

16 a) S. SIDDIQUI, S. C. MISRA, V. SHARMA, J. Sci. Ind. Res., 1945, 3, 555.

b) M-M JANOT, X. MONSEUR, C. CONREUR, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1962, 285.

17 V. P. BHAVANANDA, G.P. WANNIGAMA, J. Chem. Soc., 1960, 2368.

18 a) R. PARIS, Bull. Sci. Pharm., 1938, 45, 543.

b) R. PARIS, Bull. Sci. Pharm., 1942, 49, 33.

19 FAUST et HABICH, in KEIDEL : "Ueber die physiologische Wirkung des Conessins", Dissert., Göttinge, 1878.

20 a) K. POLSTORFF, P. SCHIRMER, Ber., 1886, 19, 78.

b) K. POLSTORFF, Ber., 1886, 19, 1682.

21 F. ULRICI, Arch. Pharm. Berlin, 1918, 256, 57.

22 G. GIEMSA, J. HALBERKANN, Arch. Pharm. Berlin, 1918, 256, 201.

23 T. A. HENRY, H. C. BROWN, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1923-24, 17, 378.

24 D. D. KANGA, P. R. AYYAR, J. L. SIMONSEN, J. Ind. Inst. Sci., 1926, 94, 8

25 a) M-M JANOT, A. CAVE, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1959, 896.

b) M-M JANOT, A. CAVE, R. GOUTAREL, C. R. Ac. Sc. Paris, 1960, 251, 559.

c) A. CAVE, Thèse de Doctoratès Sciences, Paris, 1962.

26 M. LEBŒUF, communication personnelle.

27 a) M. LEBŒUF, A. CAVE, R. GOUTAREL, C. R. Ac. Sc. Paris, 1964, 259, 3401.

b) R. D. BENNET, E. HEFTMANN, SHUI-TZE KO, Phytochemistry, 1966, 5, 517.

28 a) I.U.P.A.C. - Stéroïd Nomenclature, Sub Comittee, 1964.

b) R. S. CAHN, C. K. INGOLD, V. PRELOG, Experientia, 1956, 12, 81.

29 a) W. VETTER, P. LONGEVIALLE, F. KHUONG-HUU, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 1324.

b) H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, D.H. WILLIAMS, "Structure elucidation of natural products by mass spectrometry" Vol. II, Holden-Day, San-Francisco, 1964.

30 a) L. VELLUZ, M. LEGRAND, M. GROSJEAN, "Optical Circular Dichroïsm", Academic Press, New-York, 1965.

b) P. CRABBE, "Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroïsm in organic chemistry", Holden-Day, San-Francisco, 1965.

31 Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, J. YASSI, R. GOUTAREL, Bull. Soc, Chim., 1964, 2169.

32 a) M-M JANOT, Ph. DEVISSAGET, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, C.R.Ac. Sc. Paris, 1965, 260, 6631.

b) M-M JANOT, F-X JARREAU, M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, 1555.

c) M. TRUONG-HO, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 594.

33 N. S. BHACCA, D. H. WILLIAMS, "Applications of N.M.R. Spectroscopy in Organic chemistry", Holden-day, San-Francisco, 1964.

34 W. ESCHWEILER, Ber., 1905, 38, 880.

35 J. VON BRAUN, Ber., 1900, 33, 1438 et 2730.

36 M-M JANOT, Q. KHUONG-HUU, J. YASSI, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, 787.

37 W. KLYNE, "The Chemistry of the Steroids", J. WILEY, New-York, 1960.

38 M-M JANOT, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, C. R. Ac. Sc. Paris, 1962, 254, 1326.

39 Q. KHUONG-HUU, J. YASSI, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, 2486.

40 C. DJERASSI, "Steroids Reactions", Holden-Day, San Francisco, 1963.

41 J.S. BARAN, R. PAPPO, U.S.P. n° 2910470 (27 oct. 1959) in C.A., 1960, 54, 2397.

42 J. DE FLYNES, Communi cation personnelle.

43 P. DE MAYO, "Molecular Rearrangements", Interscience, J. WILEY, New-York, 1964.

44 L. FIESER, M. FIESER, "Steroïds", New-York, 1959.

45 a) B. LONGWELL, O. WINTERSTEINER, J. Biol. Chem., 1940, 133, 219.

b) M. J. GENTLES, J. B. MOSS, H. L. HERZOG, E. B. HERSHBERG, J.A.C.S., 1958, 80, 3702.

46 a) P. LONGEVIALLE, R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1965, 3225.

b) R. GOUTAREL, C. CONREUR, J. PARELLO, Bull. Soc. Chim., 1965, 2401.

47 A. PICOT, communication personnelle.

48 a) ZURCHER, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1380.

b) ZURCHER, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2054.

49 A. I. COHEN, S. ROCK Jr., Steroïds, March 1964, 243.

50 H. WARNECKE, Arch. Pharm. Berlin, 1888, (3), 26, 248.

51 E. SPATH, O. HROMATKA, Ber., 1930, 63, 126.

52 A. BERTHO, Ann., 1947, 557, 220

53 J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, J. Chem. Soc., 1964, 1073.

54 A. T. ROWLAND, H.R. NACE, J.A.C.S., 1960, 82, 2833.

55 M. DAVIS, V. PETROW, J. Chem. Soc., 1945, 2536.

56 E. J. TARLTON, Dissertation, Harvard, 1953.

57 A. FURST, F. KOLLER, Helv. Chim. Acta, 1947, 30, 1454.

58 A. FURST, P. A. PLATTNER, Helv. Chim. Acta, 1949, 32, 275.

59 P. A. PLATTNER, H. HEUSSER, M. FEURER, Helv. Chim. Acta, 1949, 32, 587.

60 M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET, J. C. GUILLEUX, C.R. Ac. Sc. Paris, 1964, 258, 3861.

61 A. S. HALLSWORTH, H. B. HENBEST, J. Chem. Soc., 1957, 4604.

62 D. D. PHILLIPS, A. W. JOHNSON, Chem. and Ind., 1957, 1211.

63 a) R. PAPPO, J.A.C.S., 1959, 81, 1010.

b) R. PAPPO, U.S.P. n° 2907758 (6 oct. 1959) in C.A., 1960, 54, 2430.

64 R.E. PARKER, N.S. ISAACS, Chem. Reviews, 1959, 737.

65 M. S. NEWMANN, G. UNDERWOOD, M.V. RENOLL, J.A.C.S., 1949, 71, 3362.

66 E.T. Mc BEE, C.E. HATHAWAY, C. W. ROBERTS, J.A.C.S., 1956, 78, 3851.

67 L. W. TREVOY, W.G. BROWN, J.A.C.S., 1949, 71, 1675.

68 A. FELDSTEIN, C.A. VAN DER WERF, J.A.C.S., 1954, 76, 1626.

69 R. FUCHS, C.A. VAN DER WERF, J.A.C.S., 1952, 74, 5917.

70 A. FURST, P.A. PLATTNER, Abstracts of Papers, 12th Int. Congress of Pure and Applied Chemistry, New-York, 1951, 405.

71 a) E. A. BRAUDE, A. A. WEBB, Mus. SULTAN BAWA, J. Chem. Soc., 1958, 3328.

b) H. O. HOUSE, R. L. WASSON, J.A.C.S., 1956, 78, 4394.

c) H. O. HOUSE, R. L. WASSON, J.A.C.S., 1957, 79, 1488.

72 H. B. HENBEST, T. I. WRIGLEY, J. Chem. Soc., 1957, 4596 et 4765.

73 a) H. O. HOUSE, J.A.C.S., 1956, 78, 2298.

b) D. J. GOLDSMITH, J.A.C.S., 1962, 84, 3913.

74 F. X. JARREAU, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1965.

75 a) D. HERLEM-GAULIER, F, KHUONG-HUU-LAINE, E. STANISLAS, R. GOUTAREL Bull. Soc. Chim., 1965, 657.

b) P. LONGEVIALLE, Bull. Soc. Chim., 1966, 437.

76 Ph. DEVISSAGET, M. PAIS. F-X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, Tetrahedron Letters, 1966, 10, 1073.

77 a) W. G. DAUBEN, Bull. Soc. Chim., 1960, 1338.

b) W. G. DAUBEN, G. A. BOSWELL, W. TEMPLETON, J. W. Mc FARLAND, G. H. BEREZIN, J.A.C.S., 1963, 85, 1672.

c) J. JOSKA, J. FAJKOS, F. SORM, C.C.C.C., 1963, 28, 82.

78 S. WINSTEIN, R. B. HENDERSON, "Heterocyclic Compounds", vol. I, J. WILEY, New-York, 1950.

79 A. BOWERS, L. IBANEZ, J. H. RINGOLD, Tetrahedron, 1959, 7, 138.

80 a) D. N. KIRK, V. PETROW, J. Chem. Soc., 1960, 4657.

b) J. M. COXON, M. P. HARTSHORN, D-N. KIRK, Tetrahedron, 1964, 20, 2531.

c) J. M. COXON, M. P. HARTSHORN, D-N. KIRK, Tetrahedron, 1964, 20, 2547.

d) J. M. COXON, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Australian J. Chem., 1964

e) M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Tetrahedron, 1964, 20, 2943.

f) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Chem. Com., 1966, 160.

g) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Tetrahedron, 1966, 22, 1421.

h) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Tetrahedron, 1966, 22, 3195.

i) M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Tetrahedron Letters, 1966, 33, 3913.

81 T. G. HALSALL, Sir E.R.H. JONES, E.L. TAN, G.R. CHAULDRY, J. Chem. Soc., 1966, 1374.

82 A. BOWERS, H.J. RINGOLD, U.S.P. n° 3115492, in C.A., 1964, 61, 3179.

83 a) S. SIDDIQUI, Proc. Indian Ac. Sc., 1935, 2A, 426.

b) S. SIDDIQUI, R. H. SIDDIQUI, S. K. SHARMA, Proc. Indian Ac. Sc., 1936, 4A, 283.

c) S. SIDDIQUI, S. K. SHARMA, J. Sc. Ind. Res., 1945, 3, 559.

84 M-M JANOT, Ph. DEVISSAGUET, M. PAIS, F. X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU, R. GOUTAREL, Tetrahedron Letters, 1966, 36, 4375.

85 a) R. D. HAWORTH, J. Mc KENNA, R.G. POWELL, P. WOODWARD, J. Chem. Soc., 1951, 1736.

b) R. D. HAWORTH, L.H.C. LUNTS, J. Mc KENNA, J. Chem. Soc., 1955, 986.

c) R. D. HAWORTH, H. MICHAEL, J. Chem. Soc., 1957, 4973.

86 A. BERTHO, M. GOTZ, Ann., 1958, 619, 96.

87 a) H. WIELAND, W. BENEND, Ber., 1942, 75, 1708.

b) J. CASTELLS, G. D. MEAKINS, Chem. and Ind., 1956, 248.

88 a) A. J. BIRCH, Quarterly Reviews, 1958, 12.

b) H. L. DRYDEN, G. M. WEBBER, R. R. BURTNER, J. A. CELLA, J. Org. Chem., 1961, 26, 3237.

89 H. RUSCHIG, W. FRITSCH, J. SCHMIDT-THOME, W. HAEDE, Ber., 1955, 88, 883.

90 A. MARQUET, J. JACQUES, Bull. Soc. Chim., 1962, 90.

91 R. N. JONES, D. A. RAMSAY, F. HERLING, K. DOBRINER, J.A.C.S., 1952, 74, 2828.

92 a) C. DJERASSI, T. NAKANO, Chem. and Ind., 1960, 1385.

b) T. NAKANO, M. HASEGAWA, C. DJERASSI, Chem. Pharm. Bull. Tokyo, 1963, 11, 465.

93 HUANG-MINLON, J.A.C.S., 1946, 68, 2487.

94 T. WESTPHALEN, Ber., 1915, 48, 1064.

95 J. L, DUNN, I. M. HEILBRON, R. F. PHIPERS, K. M. SAMANT, F. S. SPRING, J. Chem. Soc., 1934, 1580.

96 H. LETTRE, M. MULLER, Ber., 1937, 70, 1947.

97 H. MEERWEIN, Ann., 1918, 417, 255.

98 V. PETROW, O. ROSENHEIM, W.W. STARLING, J. Chem. Soc., 1938, 677.

99 B. ELLIS, V. PETROW, J. Chem. Soc., 1952, 2246.

100 H. AEBLI, C. A. GROB, E. SCHUMACHER, Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 774 et 924.

101 J. S. MIHINA, J. Org. Chem., 1962, 27, 2807.

102 a) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, J. Chem. Soc., 1964, 1073.

b) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, F. W. JONES, D. N. KIRK, Tetrahedron Letters, 1964, 22, 1399.

c) J. W. BLUNT, A. FISCHER, M. P. HARTSHORN, F. W. JONES, D. N. KIRK, S. W. YOONG, Tetrahedron 1965, 21, 1567.

d) J. W. BLUNT, M. P. HARTSHORN, D. N. KIRK, Tetrahedron Letters, 1966, 19, 2125.

103 a) G. SNATZKE, H. W. FEHLHABER, Ann., 1964, 676, 188 et 221.

b) G. SNATZKE, H. W. FEHLHABER, Tetrahedron, 1964, 20, 1243.

104 a) M. MOUSSERON-CANET, J. C. GUILLEUX, C. R. Ac. Sc. Paris, 1966, 262, 509.

b) C. R. NARAYANAN, K. N. IYER, Tetrahedron Letters, 1966, 3, 285.

105 N. D. HALL, G. JUST, Steroïds, 1965, 6, 11.

106 R. B. TURNER, W. R. MEADOR, R. E. WINKLER, J.A.C.S., 1957, 79, 4122.

107 F. LEDERER, G. OURISSON, Bull. Soc. Chim., 1965, 1298.

108 A. R. DAVIES, G. H. R. SUMMERS, J. Chem, Soc., 1966, 1010.

109 V. PETROW, J. Chem. Soc., 1939, 998.

110 O. R. RODIG, P. BROWN, P. ZAFFARONI, J. Org. Chem., 1961, 26, 2431.

111 D. N. JONES, G. H. R. SUMMERS, J. Chem. Soc., 1959, 2594.

112 a) K. M. WELL MAN, E. BUNNENBERG, C. DJERASSI, J.A.C.S., 1963, 85, 1870.

b) K. M. WELLMAN, R. RECORDS, E. BUNNENBERG, C. DJERASSI, J.A.C.S., 1964, 86, 492.

113 K. BIEMANN, Angew. Chem., 1962, 74, 102, in : "Mass Spectrometry" Mc Graw-Hill London 1962.

114 a) F. C. ALDER WEIRELDT, Ann. Chem., 1961, 33, 1920.

b) F. C. ALDER WEIRELDT, M. VERZELE, Bull. Soc. Chim. Belge, 1961, 70, 703.

c) J. G. FLEETWOOD, Chem. Proc. Eng., 1962, 43, 106.

115 "Advances in photochemistry" NOYES, HAMMOND, Pitts., Interscience, 1963, 1964.

116 C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI, O. JEGER, Helv. Chim. Acta, 1962, 274, 2403.

117 a) P. J. KROPP, W. F. ERMAN , J.A.C.S., 1963, 85, 2456.

b) P. J. KROPP, W. F. ERMAN, Tetrahedron Letters, 1963, 1, 21.

c) P. J. KROPP, J.A.C.S., 1965, 87, 3914.

118 a) H. E. ZIMMERMAN, I. SCHUSTER, J.A.C.S., 1961, 83, 4486.

b) H. E. ZIMMERMAN, I. SCHUSTER, J.A.C.S., 1963, 85, 4527.

119 A. LARSON, T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 943.

120 K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES, B.C.L. MEEDOW, J. Chem. Soc., 1946, 39.

121 a) L. LABLER, VL. SCHWARTZ, A Kollectiv, "Chromatografie na tenké vrstvè" p. 45, Praha, 1965.

b) J. PITRA, J. STERBA, Chem. Listy, 1953, 57, 389.

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"Absorption dichroïque circulaire à basse température."

VU ET APPROUVE :

Paris, le 20 Avril *19*67

Le Doyen de la Faculté des Sciences

MARC. ZAMANSKY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE